



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
CAMPUS DIADEMA



HENRIQUE FAGGION FABBRI

AVALIAÇÃO DA COMERCIALIZAÇÃO DE PRODUTO
FITOTERÁPICO EM SÍTIOS ELETRÔNICOS: ASPECTOS
REGULATÓRIOS E ANALÍTICOS

DIADEMA

2021

HENRIQUE FAGGION FABBRI

**AVALIAÇÃO DA COMERCIALIZAÇÃO DE PRODUTO
FITOTERÁPICO EM SÍTIOS ELETRÔNICOS: ASPECTOS
REGULATÓRIOS E ANALÍTICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como exigência parcial para
obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia, ao Instituto de Ciências
Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da
Universidade Federal de São Paulo –
Campus Diadema.

Orientador: Prof. Dr. Leandro Augusto
Calixto

DIADEMA

2021

Dados Internacionais da Catalogação na Publicação (CIP)

Fabbri, Henrique Faggion

Avaliação da comercialização de produto fitoterápico em sítios eletrônicos: aspectos regulatórios e analíticos / Henrique Faggion Fabbri. -- Diadema, 2021.

74 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal de São Paulo - Campus Diadema, 2021.

Orientador: Leandro Augusto Calixto

1. Falsificação. 2. Adulteração. 3. Fitoterápicos. 4. Harp. I. Título.

HENRIQUE FAGGION FABBRI

Trabalho de Conclusão apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Aprovado em:18/01/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Leandro Augusto Calixto

Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

Prof. Dr. Daniel Rettori

Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

MSc. Ana Cerúlia Moraes do Carmo

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Angela e Carlos, por me educar com carinho e amor incondicional, prover meus valores fundamentais e serem exemplo de pessoas éticas e dedicadas.

À Gabriela pelo companheirismo de vida, empatia e carinho que me ajudaram a superar momentos difíceis.

Aos meus irmãos Nilber, Bruna e Guilherme, por nossa convivência e por todo o aprendizado de vida que tivemos juntos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, por sua atenção, dedicação e todo o empenho neste projeto. Mesmo com diversos compromissos, conseguiu encontrar tempo para me ajudar nos insights que levaram a este trabalho.

Aos Professores e amigos Daniel Rettori e Carolina Vautier Giongo por nortearem minha trajetória acadêmica e científica, pelas conversas durante o café na Toca, que sempre renovaram minhas ideias e por todo o olhar sempre humano, sobre questões acadêmicas e pessoais.

Ao professor Norberto Sanches Gonçalves por todo o conhecimento que me foi passado a respeito da espectroscopia vibracional no infravermelho.

Às professoras Patricia Lopes e Débora Cristina de Oliveira por serem exemplos de docentes comprometidas com a didática e por suas aulas excelentes e proveitosas.

Aos amigos Italo Callegari e Luiz Magalhães pelo companheirismo em questões acadêmicas e pessoais, que tornaram a permanência na graduação mais agradável e amena.

Aos amigos e colegas de trabalho Carlos Eduardo Silva, Priscila Bastos Evers de Souza e Ana Landim Guimarães.

What you get by achieving your goals is not as important as what you become by achieving your goals

Henry David Thoreau

Resumo

A falsificação de medicamentos no Brasil é um tema que vem ganhando mais relevância, devido à expansão do número de incidentes reportados e seus efeitos prejudiciais para a população. Dependendo da agência regulatória, diferentes termos são utilizados para se referir a produtos que mimetizam outros, ou que não apresentem princípios ativos e demais componentes na quantidade adequada. Diferentes categorias de medicamento podem ser afetadas, inclusive os medicamentos fitoterápicos. O presente trabalho, avaliou a comercialização do produto “Saúde Total”, em relação aos requisitos regulatórios e de qualidade, utilizando metodologias compendiais. O produto é anunciado como natural e com propriedades terapêuticas, sendo comercializado livremente através de diversos sites de vendas. Procurou-se elucidar e comparar as definições dos termos “Falsificação”, “Adulteração” e “Contrafacção”, utilizadas pelas autoridades regulatórias europeia (EMA), estadunidense (FDA) e brasileira (Anvisa) assim como da Organização Mundial da Saúde (OMS). O produto foi analisado em relação às legislações vigentes, suas indicações e possíveis componentes, além dos riscos de sua utilização. Para verificar o status regulatório do produto, foi conduzida uma busca no site da Anvisa, pelo número do registro informado em seu rótulo, nome do produto e princípio ativo. Foram pesquisados anúncios em sites de venda, analisando as informações do anúncio, como a composição, indicações, número de registro na Anvisa e itens presentes no rótulo. Procurou-se em um jornal eletrônico, notícias sobre o produto. Algumas amostras do produto foram adquiridas em diferentes anos, para avaliar se havia uniformidade entre as amostras. Estas foram submetidas à análise macroscópica e comparadas com as monografias de plantas que supostamente compõe o produto. Adicionalmente, conduziu-se uma revisão bibliográfica, acerca das técnicas analíticas que podem ser utilizadas para detectar adulterações, falsificações e contrafacções em medicamentos fitoterápicos. As diferentes definições das agências regulatórias foram discutidas e elucidadas. A pesquisa no site da Anvisa revelou que o produto não apresenta registro perante à agência e que já teve a publicidade e comercialização proibida por diversas vezes. Os anúncios do produto possuem muitas variações, nos elementos do rótulo e apresentação, número de registro e indicações. A análise macroscópica apontou que há certa similaridade com a descrição das monografias das possíveis drogas vegetais componentes do produto, entretanto a granulometria indicou grande variação nas frações do produto. As amostras possuem pesos médios distintos, sendo classificadas em diferentes categorias. A pesquisa bibliográfica ilustrou diversas técnicas analíticas capazes de identificar adulterações, falsificações e contrafacções. O produto analisado é anunciado com propriedades terapêuticas, entretanto não cumpre as exigências legais necessárias, como registro sanitário ou garantia de qualidade, exigidos para a comercialização de medicamentos fitoterápicos.

Palavras-chave: Falsificação. Adulteração. Fitoterápicos. Harp.

Abstract

The falsification of medicines in Brazil is an issue that is gaining more relevance due to the expansion of the number of reported incidents and their harmful effects on the population. Depending on the regulatory agency, different terms are used to refer to products that mimic others, or that do not present active principles and other components in the appropriate amount. Different drug categories may be affected, including herbal medicines. The present work evaluated the commercialization of the product "Saúde Total", in relation to the regulatory and quality requirements, using compendiate methodologies. The product is advertised as natural and with therapeutic properties, being commercialized freely through several sales sites. We tried to elucidate and compare the definitions of the terms "Falsification", "Adulteration" and "Counterfeiting", used by European (EMA), American (FDA) and Brazilian (Anvisa) regulatory authorities, as well as the World Health Organization (WHO). The product was analyzed in relation to the current legislation, its indications and possible components, besides the risks of its use. To check the regulatory status of the product, a search was conducted on the site of Anvisa, by the registration number informed on its label, product name and active ingredient. It was researched advertisements in sale sites, analyzing the information of the advertisement, such as the composition, indications, registration number at Anvisa and items present on the label. It was searched in an electronic newspaper, news about the product. Some samples of the product were acquired in different years, to evaluate if there was uniformity between the samples. These were submitted to macroscopic analysis and compared with the plant monographs that supposedly compose the product. A bibliographic review was conducted on the analytical techniques that can be used to detect adulterations, falsifications and counterfeits in herbal medicines. The different definitions of regulatory agencies were discussed and elucidated. The research on the Anvisa website revealed that the product is not registered with the agency and that it has already been banned from advertising and marketing several times. The product's announces have many variations, on the elements of label and presentation, registration number and indications. The macroscopic analysis has pointed out that there is certain similarity with the monographs description of possible plant drugs components of the product, however the granulometry indicated great variation on the product fractions. The samples have different average weights, being classified into different categories. The bibliographical research illustrated several analytical techniques capable of identifying adulterations, falsifications and counterfeits. The analyzed product is advertised with therapeutic properties, however it does not meet the necessary legal requirements, such as sanitary registration or quality assurance, required for the marketing of herbal medicines.

Keywords: Falsification.Adulteration.Phytoterapics.Harp

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 - Principais classes de medicamentos fitoterápicos mais vendidos no Brasil– 2018 (em Movimento Anual Total/Unidades)

Gráfico 2 - Classes de medicamentos falsificados apreendidos pela Polícia Federal no território nacional, 2007-2010

Quadro 1 - Tipos de adulteração em produtos vegetais e suas definições

Fotografia 1 - Frasco e Rótulo do Lote A

Fotografia 2 - Frasco e Rótulo do Lote B

Figura 1 - Método de obtenção da relação entre micrômetros e pixels, através da microscopia óptica

Quadro 2 - Estratégia de busca e identificação de artigos elegíveis

Figura 2 - Resposta da Anvisa sobre a definição da agência sobre os termos Falsificação, Adulteração e Contrafacção

Quadro 3 - Informações sobre os constituintes do número do registro na Anvisa

Quadro 4 - Número do primeiro dígito do registro por tipo de produto

Quadro 5 - Constituintes do número de registro do Lote A do produto em questão e seus significados

Quadro 6 - Constituintes do número de registro do Lote B do produto em questão e seus significados

Figura 3 - Consulta de produtos registrados e cancelados, por princípio ativo para a Garra-do-diabo

Figura 4 - Consulta de produtos registrados e cancelados, por princípio ativo para a Unha de Gato

Gráfico 3 - Destaques das Demandas de Apreensões e Suspensões em 2009

Quadro 7 – Dados que devem constar no site para a devida comercialização de medicamentos

Figura 5 - Resultados para pesquisa de anúncios, por site

Quadro 8 – Variações observadas por elemento do produto

Figura 6 – Diferentes colorações do conteúdo dos produtos

Figura 7 – Anúncio com marca comercial “GARRA DO DIABO”

Figura 8 – Anúncio do produto com a inscrição “original”

Figura 9 – Anúncio de produto com pó avermelhado

Figura 10 – Anúncio do produto com tampa rosqueável

Figura 11 - Página Inicial do site Harp Oficial

Figura 12 - Página Inicial do site Harp Saúde

Figura 13 - Página Inicial do site Saúde Total Original

Figura 14 - Página Inicial do site Saúde Total Harp 100

Figura 15 - Rótulo do produto “Natural Life”

Quadro 9 – Itens que devem constar no rótulo de acordo com a RDC 71/2009

Quadro 10 – Comparação das indicações por site de vendas

Fotografia 3 - Conteúdo interno das cápsulas

Gráfico 4 - Porcentagem retida por fração nos lotes A e B

Figura 16 - Análise Macroscópica do Lote A

Figura 17 - Análise Macroscópica do Lote B

Figura 18 - Imagens do lote A (esquerda) e lote B (direita), sob objetiva de 10x

Figura 19 - Resultados da revisão bibliográfica

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Abertura da malha dos tamises utilizados

Tabela 2 - Tamanho das partículas por fração

Tabela 3 - Massa retida por fração para o Lote A

Tabela 4 - Massa retida por fração para o Lote B

Tabela 5 - Menor e Maior partícula encontrada, por lote

Tabela 6 - Dados do Peso Médio do Lote A

Tabela 7 - Dados do Peso Médio do Lote B

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFE – Autorização de Funcionamento de Empresa
Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASCOM – Assessoria de Comunicação da Anvisa
CCD – Cromatografia em Camada Delgada
CG-EM -Cromatografia Gasosa acoplada à espectrometria de massas
CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DCB – Denominação Comum Brasileira
DOU – Diário Oficial da União
DOSY – Diffusion ordered spectroscopy
EMA – European Medicines Agency
EUA – Estados Unidos da América
FB – Farmacopeia Brasileira
FDA – Food and Drug Administration
HRM – High Resolution Melting
IN – Instrução Normativa
IFA – Insumo Farmacêutico Ativo
IFAV – Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal
MeSH – Medical Subject Headings
MS – Ministério da Saúde
OMS – Organização Mundial da Saúde
ONU – Organização das Nações Unidas
PDE-5 – Fosfodiesterase-5
PG - Prostaglandinas
RDC – Resolução de Diretoria Colegiada
RE - Resolução
RMN – Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3 OBJETIVOS	19
4 MATERIAIS E MÉTODOS	20
4.1 Materiais	20
4.1.1 Amostras do produto “Saúde Total/Harp”	20
4.2 Métodos	21
4.2.1 Definição de terminologia	21
4.2.2 Pesquisa do registro na Anvisa	21
a) Número de registro	21
b) Nome do Produto	21
c) Princípio Ativo	21
4.2.3 Consulta no site da Anvisa, para produtos irregulares e proibições	21
a) Produtos Irregulares	21
b) Busca geral no portal da Anvisa	21
4.2.4 Pesquisa de Anúncios	22
4.2.5 Pesquisa em Jornais Eletrônicos	22
4.2.6 Análise Macroscópica	22
4.2.7 Microscopia Óptica	22
4.2.8 Granulometria	23
4.2.9 Peso médio	24
4.2.10 Técnicas para detecção e análise de produtos adulterados	24
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
5.1 Busca pelas definições - Terminologia de falsificação, contrafacção	25
5.2 Registro do produto na Anvisa	27
5.2.1 Número do registro	27
5.2.2 Pesquisa por nome do Produto	28
5.2.3 Pesquisa por Princípio Ativo	28
5.3 Consulta no site da Anvisa, para produtos irregulares e proibições	29
5.3.1 Pesquisa de produtos irregulares	29
5.3.2 Busca geral no portal da Anvisa	30
5.4 Sites de Venda	31
5.4.1 Mercado Livre	32
5.4.2 Site Saúde Total (“harpoficial”)	36

5.4.3 Site Saúde Total ("harpsaude").....	37
5.4.4 Site Saúde Total Original	37
5.4.5 Site Saúde Total Harp 100.....	38
5.5 Produto	39
5.5.1 Apresentação	39
a) Anúncios	39
b) Indicações e Contraindicações	40
c) Possíveis Componentes.....	44
d) Riscos e Consequências.....	45
5.6 Sites de Notícias	46
5.7 Análise Macroscópica	47
5.7.1 Amostra - Geral	47
5.7.2 Granulometria.....	48
5.7.3 Análise macroscópica das frações	50
5.8 Microscopia Óptica	51
5.9 Peso médio	52
5.10. Técnicas Analíticas	53
5.10.1 Dificuldade de diferenciar uma falsificação/adulteração em fitoterápicos:	53
5.10.2 Revisão bibliográfica das técnicas analíticas possíveis de detecção e análise de medicamentos fitoterápicos adulterados e/ou falsificados	54
a) Métodos clássicos	55
b) Métodos instrumentais	56
c) Métodos Moleculares	59
5.11 Perspectivas	60
6 CONCLUSÃO	62
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

1 INTRODUÇÃO

Insumos de origem vegetal, até a metade do século XIX, constituíam boa parte do arsenal terapêutico da época, seja na forma bruta de droga vegetal ou por extratos. A indústria de corantes utilizava-se principalmente de matéria prima vegetal¹. A escassez de matéria prima e crescente demanda nas áreas de vestuário (tingimento de tecidos) e ciência (corante de células) levou ao interesse no isolamento e síntese das moléculas responsáveis pelo efeito corante. Esse interesse culminou no isolamento de diversas moléculas com atividade biológica². Um exemplo clássico é o do ácido salicílico, observado por Hipócrates de que a infusão de cascas e folhas de Salgueiro *Salix Alba*, tinha ação analgésica. Em 1897, Felix Hoffman, procurando aperfeiçoar a eficácia e tolerabilidade do ácido salicílico, sintetizou um dos fármacos mais utilizados no mundo, o Ácido Acetilsalicílico³. O salgueiro é uma planta medicinal, suas folhas e cascas são classificadas como droga vegetal. A infusão da droga vegetal é categorizada como chá medicinal. O extrato padronizado em salicina (biomarcador) obtido a partir da droga vegetal, é um exemplo de medicamento fitoterápico, diferente do ácido acetilsalicílico, proveniente de síntese.

Fitoterápico é o produto obtido de matéria-prima vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa e engloba o Medicamento Fitoterápico e o Produto Tradicional Fitoterápico.^{4,5} As principais diferenças entre as duas categorias são que o Medicamento Fitoterápico é passível de registro, deve possuir bula, demonstrar segurança e eficácia através de estudos clínicos ou não clínicos, além de garantir a qualidade do IFAV e do produto acabado⁵. Já o Produto Tradicional Fitoterápico é passível de registro ou de notificação e sua segurança e eficácia podem ser comprovadas pelo uso tradicional, por no mínimo 30 anos, além de assegurar a qualidade do produto a ser comercializado.^{4,5}

Adulteração é o “ato ou efeito de adulterar; falsificação”⁶. Segundo a OMS, medicamentos falsificados são aqueles que de forma deliberada e fraudulenta é enganoso em relação à sua identidade ou origem⁷. Dependendo da agência regulatória, há uma diferenciação de medicamentos falsificados, adulterados e contrafeitos.

Para determinar se o produto em questão cumpre as exigências mínimas de qualidade que um medicamento deve possuir, utilizam-se testes e técnicas analíticas

descritas em monografias e farmacopeias. Ao haver suspeita de falsificação, inicialmente podem ser observadas as informações da embalagem, como número de registro, empresa fabricante, número do lote e outras informações legais e as comparando com o que consta nos registros da Autoridade Sanitária⁸. Se a suspeita se mantiver, testes preliminares são utilizados para iniciar uma investigação, mas que estes não substituem os métodos farmacopeicos⁹, cujas análises podem ser complementadas ainda com técnicas analíticas mais sofisticadas.

Foi selecionado um produto de fácil acesso, comercializado como fitoterápico em sítios eletrônicos, alegando conter extratos de Garra do Diabo e Unha de Gato, que já foi classificado como produto irregular¹⁰ e cuja publicidade já foi proibida pela Anvisa¹¹, para avaliar de maneira minuciosa acerca dos aspectos regulatórios e analíticos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Há uma tendência da utilização de terapias alternativas por parte da população brasileira desde meados da década de 80. Segundo Santos R.L. et al, “a grande biodiversidade e histórico de utilização de plantas medicinais desde a colonização” contribuiu para que o Brasil tenha destaque na utilização de produtos fitoterápicos¹². Quando comparado com os medicamentos sintéticos, o baixo custo associado à essa abordagem terapêutica alternativa favorece a oferta nos sistemas de atenção primária, permitindo o acesso da população em geral. Os fitoterápicos podem ser aliados à terapia convencional como adjuvantes nas doenças crônicas.¹³

O mercado brasileiro de fitoterápico movimentou em 2014, R\$ 1,1 bilhão, que corresponde a cerca de 2% do mercado de medicamentos.¹⁴ Já em 2018 o faturamento foi de 1,253 bilhões de reais, que indica uma tendência de alta¹⁵. No Gráfico 1, apresentam-se as classes terapêuticas de medicamentos fitoterápicos mais vendidas no território brasileiro.

Gráfico 1 – Principais classes de medicamentos fitoterápicos mais vendidos no Brasil– 2018 (em Movimento Anual Total/Unidades)



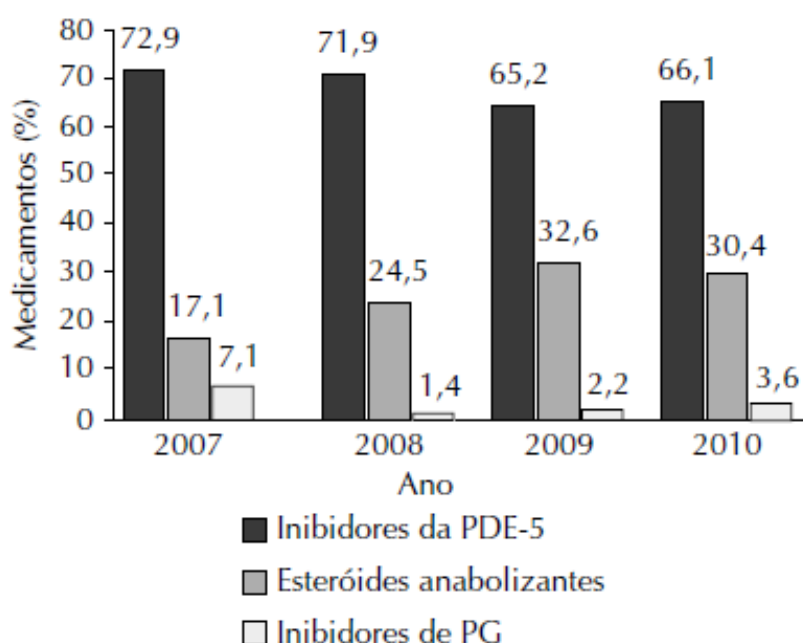
Fonte: Adaptado do Guia da Farmácia – Março/2019 ¹⁵

Em 2016 a Anvisa publicou o Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira, que aborda diversas plantas medicinais, com objetivo de contribuir com a fitoterapia racional e orientar a prescrição de plantas medicinais e fitoterápicos. Dentre as espécies descritas, está a Garra do Diabo (*Harpagophytum procumbens DC*), planta medicinal, cujas raízes secundárias são utilizadas para alívio de dores articulares moderadas e lombalgia aguda¹⁶. Diversos medicamentos são comercializados no mercado brasileiro contendo extratos secos padronizados em harpagosídeo, como por exemplo Arpadol® e Arpyflan®. Uma outra planta medicinal descrita pelo Memento Fitoterápico é a Unha-de-gato (*Uncaria Tomentosa*) em que suas cascas são utilizadas como anti-inflamatório, sendo comercializada em extratos secos padronizados pela concentração de alcaloides oxindólico pentacíclico.¹⁷ De acordo com a Instrução Normativa 02 de 2014, ambas as espécies supracitadas são fitoterápicos isentos de prescrição médica¹⁸.

Não há dados precisos sobre falsificações, uma vez que se tem conhecimento apenas da parcela que foi notificada e verificada¹⁹. Antimicrobianos falsificados contribuem para o aumento de resistência microbiana pois contém um IFA em nível inadequado, ou não contém o IFA correto, tornando o tratamento ineficaz e prolongando a evolução da enfermidade²⁰. De acordo com dados de 2016 da OMS, mais de 120 mil pessoas morrem todos os anos, em decorrência de medicamentos antimaláricos falsificados²¹.

Em 1998, no Brasil houve cerca de 300 gestações indesejadas, devido à “pílula de farinha”. A Schering do Brasil, fabricante do anticoncepcional *Microvlar*, realizou testes em seu maquinário e cerca de 500.000 unidades do medicamento produzido não continham princípio ativo. Segundo a empresa, essas unidades foram destinadas à incineração, mas as empresas responsáveis pela destruição venderam as unidades para farmácias, de forma ilegal²²⁻²⁵. O gráfico 2, ilustra as principais classes de medicamentos falsificados no Brasil entre 2007 e 2010.

Gráfico 2 – Classes de medicamentos falsificados apreendidos pela Polícia Federal no território nacional, 2007-2010



Fonte: Extraído de “Falsificação de Medicamentos no Brasil” – Ames e Souza – 2012²⁷

Em alerta publicado em 2020, a Anvisa informou que no Brasil, foram identificadas 3 falsificações de medicamentos em 2018, 4 em 2019 e 8 até junho de 2020. As falsificações foram direcionadas à medicamentos para condições graves e de alto custo, como para tratamento da Hepatite C e terapia oncológica²⁶.

Em relação aos produtos vegetais, como os medicamentos fitoterápicos, o termo adulteração é mais utilizado ao se referir à produtos que de forma intencional ou acidental, possuem menor ou nenhum valor terapêutico. O quadro 1 ilustra os tipos de adulteração e suas definições.

Quadro 1– Tipos de adulteração em produtos vegetais e suas definições

Tipo de Adulteração	Definição
Deterioração	Quando há infestação do produto por microrganismos ou pragas e como resultado, este fica impróprio para uso, perdendo suas propriedades terapêuticas. O produto original torna-se inativo ou com menor atividade, por envelhecimento, ou por ter seus conteúdo extraído e em seguida é feita sua comercialização.
Mistura	Adição não intencional, por ignorância ou acidente de um material ou substância ao produto vegetal. Uma parte da planta, que não tem efeito terapêutico é adicionada ao produto final, como por exemplo o Guaco (<i>Mikania glomerata</i>), em que gravetos são inseridos juntamente com as folhas, sendo que apenas as folhas tem efeito terapêutico.
Sofisticação	Inserção ou mistura de material ilegítimo ou inferior ao produto vegetal com a intenção de fraudar. O material inserido pode ser natural, como a adição de farinha de trigo no pó de gengibre, ou artificial, açúcar invertido utilizado para no mel.
Substituição	Quando o produto medicinal é totalmente substituído por um produto diferente. O exemplo mais comum é a comercialização de óleo de algodão no lugar de óleo de oliva.

Fonte: o próprio autor, com as informações extraídas de Drug Adulteration: A threat to efficacy of ayurveda medicine²⁸ e Quality Evaluation of Herbal Medicines: Challenges and Opportunities²⁹

Detectar a falsificação de um medicamento varia conforme o grau de sofisticação desta. Inicialmente, é feita uma inspeção visual, onde se observam a embalagem do medicamento, procurando pelo número do lote e data de validade e dizeres legais, como o nome do Responsável Técnico e o telefone do SAC^{8,31}. Segundo Martino diversos métodos podem ser utilizados para detectar falsificações, tais como CCD, CLAE, Raman e RMN³².

O Artigo 273, do Código Penal Brasileiro dispõe sobre a falsificação/adulteração de produtos destinados a fins terapêuticos ou medicinais. Trata-se de um crime contra a saúde pública e considerado hediondo³⁰. As sanções variam de multa à reclusão, de dez a quinze anos. Dessa forma, entende-se de que essa prática é grave e põem em risco a saúde dos indivíduos

3 OBJETIVOS

Geral: Avaliar a comercialização do produto “Saúde Total”/ “Harp” no mercado brasileiro disponível em sítios eletrônicos tanto nos aspectos regulatórios quanto no emprego das metodologias compendiais.

Específicos:

Estabelecer um panorama entre diferentes definições pelas autoridades regulatórias sobre adulteração, falsificação e contrafacção.

Analisar os produtos “fitoterápicos” vendidos por meio eletrônico, frente às legislações vigentes, seus possíveis componentes, indicações informadas pelos anúncios e principais impactos na saúde dos consumidores.

Comparar as principais técnicas analíticas possíveis de identificação de adulteração, contrafacção e falsificação em medicamentos fitoterápicos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

4.1.1 Amostras do produto “Saúde Total/Harp”

Foram obtidos 2 frascos em 2018 contendo 15 cápsulas cada e em 2019, outros 2 frascos através do site Mercado Livre, também com 15 cápsulas cada.

Devido à ausência de data de fabricação e número do lote, para facilitar a identificação e verificar eventuais divergências na composição do produto, os 2 frascos obtidos em 2018 foram considerados do lote “A” e de 2019, do lote “B”. Como são 2 frascos de cada lote, eles foram subclassificados em A1, A2, B1 e B2.

Fotografia 1 – Frasco e Rótulo do Lote A



Fonte: o próprio autor

Fotografia 2 – Frasco e Rótulo do Lote B



Fonte: o próprio autor

4.2 Métodos

4.2.1 Definição de terminologia

Para diferenciar os termos “adulteração”, “contrafacção” e “falsificação”, foram elencadas 3 agências regulatórias (FDA, EMA e Anvisa) e uma organização internacional (OMS, que faz parte da ONU) para que os termos fossem pesquisados.

4.2.2 Pesquisa do registro na Anvisa

a) Número de registro

A partir do número informado no rótulo, pesquisou-se no site da Anvisa, na seção de registros de produtos, no campo “Número do Registro”. Foi pesquisado em consultas para alimentos e para medicamentos, nos seguintes endereços eletrônicos:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/alimentos/>

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>

b) Nome do Produto

Também foi pesquisado para medicamentos e alimentos, no campo de “Nome do Produto” pelos termos: “Harp”, “HARP”, “Harpagophytum”, “Harp 100”, “SAÚDE TOTAL”.

c) Princípio Ativo

Na seção de medicamentos, no campo “Princípio Ativo” foram utilizadas as palavras-chave: “Harp”, “HARP”, “Harpagophytum”, “Uncaria”, “Tomentosa”

4.2.3 Consulta no site da Anvisa, para produtos irregulares e proibições

a) Produtos Irregulares

Foi utilizado o portal da Anvisa (http://portal.anvisa.gov.br/produtos-irregulares#/) e foram utilizadas as seguintes palavras chave: “harp”, “HARP”. O termo “Saúde Total” não foi utilizado pois gerou um alto número de resultados que não contemplavam o produto “Saúde Total”/ “Harp” e que não permitiriam uma análise assertiva. O período de pesquisa foi de 20/10/2020 a 30/10/2020.

b) Busca geral no portal da Anvisa

No canto superior direito do site da Anvisa, há um campo de busca geral. Da mesma maneira que na seção de produtos irregulares, o termo “Saúde Total” não foi utilizado para a pesquisa, por gerar número alto de resultados que não contemplavam o produto “Saúde Total”/”Harp”. Foram pesquisados os termos “harp” e “HARP”, sendo o período de pesquisa de 20/10/2020 a 30/10/2020.

4.2.4 Pesquisa de Anúncios

Foram feitas pesquisas em sites de anúncios (“*Market places*”), como Mercado Livre e outros quatro sites de anúncios específicos do produto a que este trabalho se refere.

Foram utilizados os termos: “harp”, “Harp”, “Harp 100mg”, “Harp 100 mg Saúde Total” para a pesquisa, realizada entre 01/10/2020 a 30/10/2020.

4.2.5 Pesquisa em Jornais Eletrônicos

Foram pesquisadas notícias referentes ao produto em questão. Por ser de acesso livre às matérias publicadas, utilizou-se o portal do G1 (<https://g1.globo.com/>) As palavras-chave foram: “Harp”, “harp”, “Saúde Total”. Período de pesquisa: 26/10/2020 a 30/10/2020.

4.2.6 Análise Macroscópica

O frasco das amostras foi aberto e o conteúdo interno das cápsulas examinado. As amostras foram comparadas com as monografias de cada droga vegetal (*Harpagophytum procumbens* e *Uncaria tomentosa*).

4.2.7 Microscopia Óptica

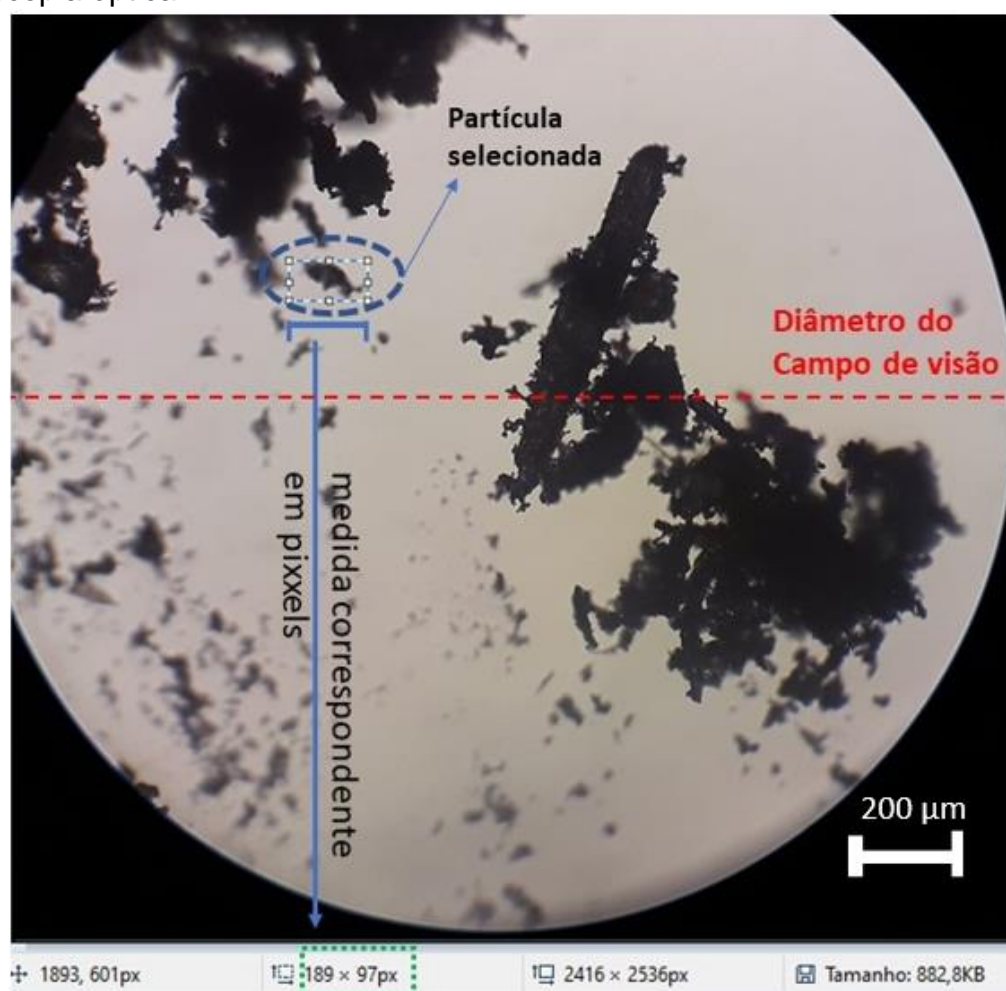
Para definir quais tamises seriam utilizados, foi utilizado um método empírico e não oficial. Uma pequena quantidade da amostra foi inserida numa lâmina de vidro para permitir que o tamanho de partícula fosse estimado.

O manual do microscópio utilizado (Bioval), fornece o diâmetro (em μm) do campo visual. Foram obtidas imagens do campo, com a amostra. A menor unidade de uma imagem digital, é chamada de Pixel. As dimensões de uma imagem (altura x largura) podem ser representadas pela quantidade de pixels³³. No computador,

utilizando o *Microsoft Paint*, foi possível estimar o número de pixels do campo visual. Estabeleceu-se uma relação entre μm e pixels.

Foram obtidas imagens sob a objetiva de 10x, que mostrassem as menores e maiores partículas. Após a seleção dessas partículas, foi utilizada a relação estabelecida entre número de pixels e μm . Sendo assim, foi estimado o tamanho da menor e maior partícula presente na amostra. A Figura 1 aborda o processo de obtenção da relação entre micrômetros e pixels.

Figura 1 – Método de obtenção da relação entre micrômetros e pixels, através da microscopia óptica



Fonte: o próprio autor

4.2.8 Granulometria

De acordo com os resultados da microscopia óptica, foram selecionados 4 tamises representados na tabela 1, dispostos na Farmacopeia Brasileira 6ª Edição³⁴:

Tabela 1 – Abertura da malha dos tamises utilizados

Orifício do tamis (em µm)
75
125
180
250

Fonte: o próprio autor

Os tamises foram montados, empilhando-se o conjunto do tamis de maior abertura para o de menor abertura. Embaixo do último tamis, foi colocado o receptor de tamises.

A Farmacopeia Brasileira - 6^o Edição estabelece que cerca de 25 g devem ser pesados para a granulometria, entretanto devido à escassez da amostra, não havia massa suficiente para ser pesada. Foram pesados aproximadamente 5 g de cada lote de amostra. O conjunto foi montado e agitado. Após a agitação, o conteúdo de cada tamis foi retirado com auxílio de um pincel, transferido para um papel impermeável e em seguida pesado³⁴.

4.2.9 Peso médio

O método utilizado foi o preconizado pela Farmacopeia Brasileira 6^o edição. Foram separadas 20 cápsulas de cada lote (A1/A2, B1/B2). Pesou-se individualmente cada cápsula. Em seguida, retirou-se o conteúdo interno sendo este transferido para um recipiente de vidro. Pesou-se a cápsula vazia. O peso do conteúdo de cada cápsula é dado pela diferença entre o peso da cápsula cheia e o peso da cápsula vazia:

$$Peso_{Cápsula} = Peso_{Cápsula\ Cheia} - Peso_{Cápsula\ Vazia} \quad (1)$$

O peso médio é a média aritmética do Peso do conteúdo de cada cápsula³⁴.

4.2.10 Técnicas para detecção e análise de produtos adulterados

Foi realizada uma revisão bibliográfica visando obter as técnicas analíticas que podem ser utilizadas na detecção e análise de produtos fitoterápicos adulterados, suas vantagens e desvantagens. A pesquisa foi feita em duas bases de dados, PubMed e Scopus, no dia 29/11/2020 utilizando as estratégias de pesquisa apresentadas no Quadro 2:

Quadro 2 - Estratégia de busca e identificação de artigos elegíveis

Base de dados	Estratégia de busca
PubMed	((falsified[All Fields] OR adulterated[All Fields] OR counterfeit[All Fields]) AND (Herbal[All Fields] AND ("medicine"[MeSH Terms] OR "medicine"[All Fields])) AND (Analytical[All Fields] OR ("analysis"[Subheading] OR "analysis"[All Fields]))) AND ("2015/12/08"[PDat] : "2020/12/05"[PDat])
Scopus	TITLE-ABS-KEY(((falsified OR adulterated OR counterfeit) AND (Herbal AND Medicine) AND (Analytical OR Analysis))) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR,2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2015))

Fonte: o próprio autor

A primeira fase da seleção dos artigos a serem incluídos foi a leitura do título e resumo. Nesta fase foram excluídos todos os artigos que não contemplavam o tema de adulterações e falsificações, que não tinham relação com fitoterápicos e que não mencionavam técnicas analíticas.

Os artigos resultantes tiveram seu texto completo lido e foram excluídos aqueles que analisaram apenas alimentos, os que apenas caracterizaram para fins botânicos as plantas, ou não mencionaram medicamentos fitoterápicos e os que não abordassem adulterações ou falsificações.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Busca pelas definições - Terminologia de falsificação, adulteração e contrafacção.

Não há um consenso sobre a terminologia de produtos dos termos “Falsificação”, “Adulteração” e “Contrafacção”, sendo estes utilizados muitas vezes como sinônimos em artigos e outras fontes. A OMS tem uma definição ampla: “produtos médicos de qualidade inferior”, que engloba os 3 termos além de medicamentos e dispositivos médicos⁷.

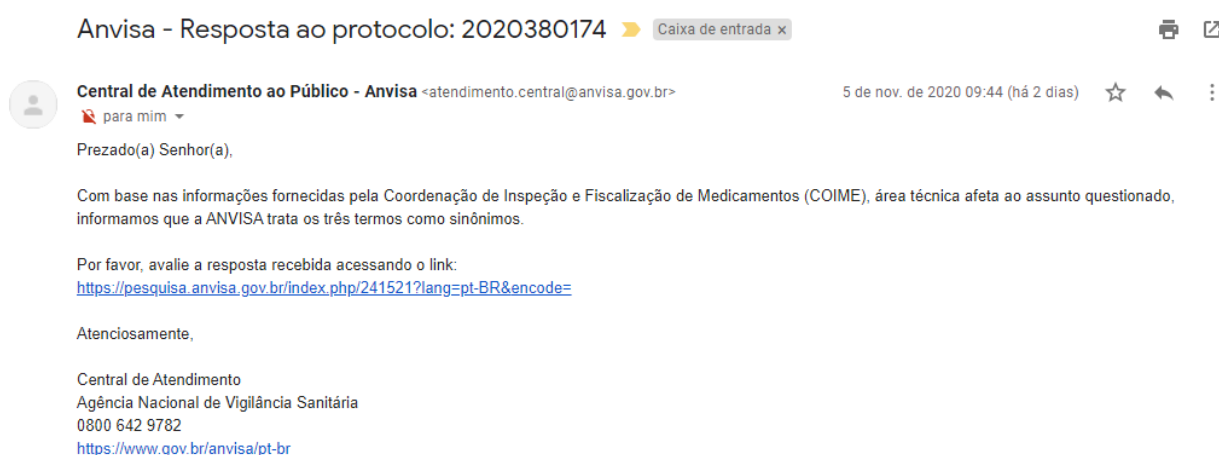
No Brasil, os termos “falsificado” e “adulterado”, são mais utilizados pelos órgãos de vigilância sanitária e demais autoridades, enquanto que na Europa e EUA, são mais utilizados os termos “Fake”, “Falsified” e “Counterfeit”.

A EMA define um medicamento falsificado como sendo aquele que é “enganoso e mimetiza um medicamento real”³⁵ e com falsa representação em relação à identidade, origem e histórico³⁶. Já o medicamento contrafeito é aquele que “infringe o direito à marca e patente”³⁵. Não há uma definição clara para adulteração, por parte desta agência.

O FDA trata como sinônimos os termos falsificados e contrafeitos “medicamentos contaminados ou que contém o IFA errado, ou não contém IFA, ou em dose inadequada”³⁷. A adulteração é definida como um “medicamento cujos métodos, instalações ou controles usados para fabricação, processamento, embalagem ou armazenamento não estão conformes, ou não são geridos conforme as Boas Práticas de Fabricação”³⁸.

Em relação à Anvisa, não foi encontrada uma resolução (RDC/RE) em que a agência aborda a definição dos termos. Devido à esta situação, foi elaborado um questionamento e enviado ao canal de perguntas aberto ao público, no link <http://antigo.anvisa.gov.br/fale-conosco> (Figura 2). A resposta obtida (protocolo 2020380174) foi:

Figura 2 – Resposta da Anvisa sobre a definição da agência sobre os termos Falsificação, Adulteração e Contrafacção



Fonte: o próprio autor

Corroborando a resposta da Anvisa, nas monografias de plantas medicinais da Farmacopeia Brasileira 6º Edição, os termos “falsificações” e “adulterações” são utilizados como sinônimos nos itens em que são mencionadas possíveis espécies vegetais que podem ser utilizadas para mimetizar ou conferir volume ao produto final.

5.2 Registro do produto na Anvisa

O número de registro é dividido por pontos e cada constituinte tem um significado, conforme os Quadros 3 e 4 apresentados abaixo:

A.BBBB.CCCC.DDD-E

Quadro 3. – Informações sobre os constituintes do número do registro na Anvisa

Constituinte	Número de dígitos	Significado
A	1	Indicador da categoria do registro
B	4	Código identificador da empresa (AFE)
C	4	Número de produtos já registrados pela empresa
D	3	Número de apresentações
E	1	Verificador interno

Fonte: Guia Prático para identificação de medicamentos irregulares no mercado – Anvisa – 2010.³¹

Quadro 4. – Número do primeiro dígito do registro por tipo de produto

Número do primeiro dígito (A)	Categoria do produto
1	Medicamento
2	Cosméticos
3	Saneantes
4, 5 ou 6	Alimentos
1 ou 8	Produtos para saúde

Fonte: Guia Prático para identificação de medicamentos irregulares no mercado – Anvisa – 2010.³¹

5.2.1 Número do registro

Nas amostras físicas e anúncios em *market places* foram encontrados dois números de registro: 5.6389.0001.001-1 e 5.6389.007.001-1. Os Quadros 5 e 6 mostram o significado individual de cada constituinte do número de registro.

Quadro 5. Constituintes do número de registro do Lote A do produto em questão e seus significados

Constituinte	Significado
--------------	-------------

5	Categoria do produto é um alimento
6389	Número que identifica a empresa, através da AFE
0001	A empresa possui 1 registro no total
001	Trata-se da primeira apresentação do produto
1	Verificador interno

Fonte: o próprio autor

Quadro 6. Constituintes do número de registro do Lote B do produto em questão e seus significados

Constituinte	Significado
5	Categoria do produto é um alimento
6389	Número que identifica a empresa, através da AFE
0007	A empresa possui 7 registros no total
001	Trata-se da primeira apresentação do produto
1	Verificador interno

Fonte: o próprio autor

Mesmo havendo divergência em parte do número dos registros, pelo segundo grupo constituinte que informa o número da AFE, supostamente trata-se da mesma empresa fabricante.

Ao pesquisar pelos números de registros citados anteriormente no portal de consultas da Anvisa, não foram encontrados resultados de produtos, tanto na categoria de medicamentos como na de alimentos.

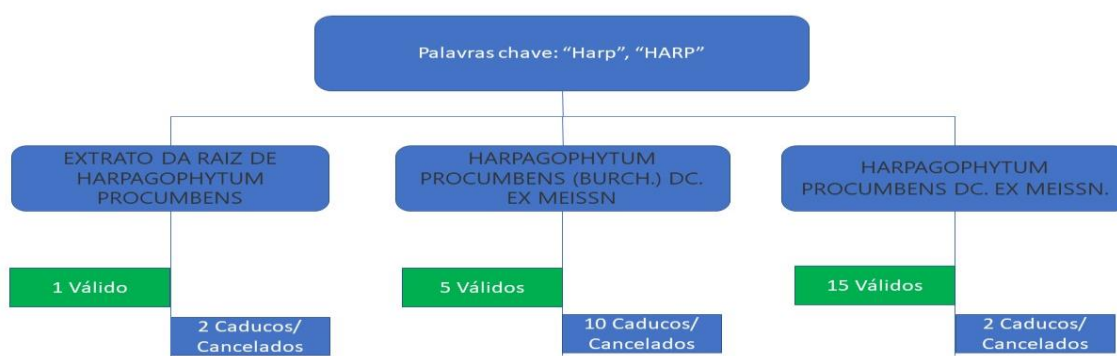
5.2.2 Pesquisa por nome do Produto

Não foi encontrado produto registrado, caduco ou cancelado com os termos utilizados na pesquisa, seja na categoria de medicamento, ou alimento.

5.2.3 Pesquisa por Princípio Ativo

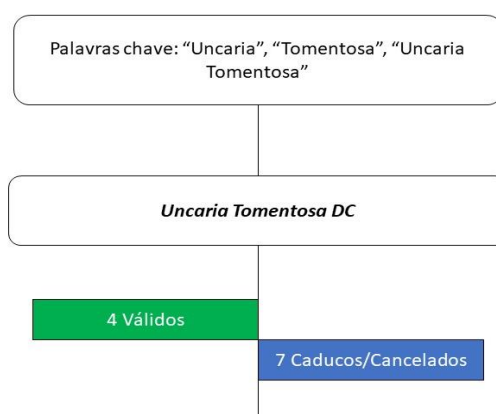
Os resultados obtidos da pesquisa pelo princípio ativo das drogas vegetais estão ilustrados nas Figuras 3 e 4 a seguir:

Figura 3 - Consulta de produtos registrados e cancelados, por princípio ativo para a Garra-do-diabo



Fonte: o próprio autor, com dados extraídos do site da Anvisa

Figura 4 - Consulta de produtos registrados e cancelados, por princípio ativo para a Unha de Gato



Fonte: o próprio autor, com dados extraídos do site da Anvisa

5.3 Consulta no site da Anvisa, para produtos irregulares e proibições

5.3.1 Pesquisa de produtos irregulares

Foram encontradas duas resoluções de produtos irregulares. Uma delas, não tratava do produto “Saúde Total” a que este trabalho se refere. A Resolução encontrada foi a RE 5684, de 14 de dezembro de 2009 e trata sobre a suspensão da fabricação, distribuição, comércio e uso, apreensão e inutilização do produto “Harp 100 mg”, devido à prática ilegal de fabricação de produto sem registro¹⁰. Embora a resolução aborde o nome do produto como sendo “Harp 100 mg”, considera-se que haja relação entre este produto e o “Saúde Total”, pois ambos apresentam em sua composição anunciada no rótulo como “Harp 100”.

A resolução RE 00129, de 14 de Janeiro de 2013, aborda a proibição do produto “Vita Garra”, fabricado pela empresa Flor do Amazonas Laboratório Fitoterápico LTDA. O produto “Vita Garra” não apresenta relação com o produto “Saúde Total”. Alguns anúncios do produto “Saúde Total”, ainda disponíveis em sites de compras,

apresentam selo com a palavra “Amazônia”³⁹. É uma possibilidade de que este selo faça menção à empresa citada pela resolução.

5.3.2 Busca geral no portal da Anvisa

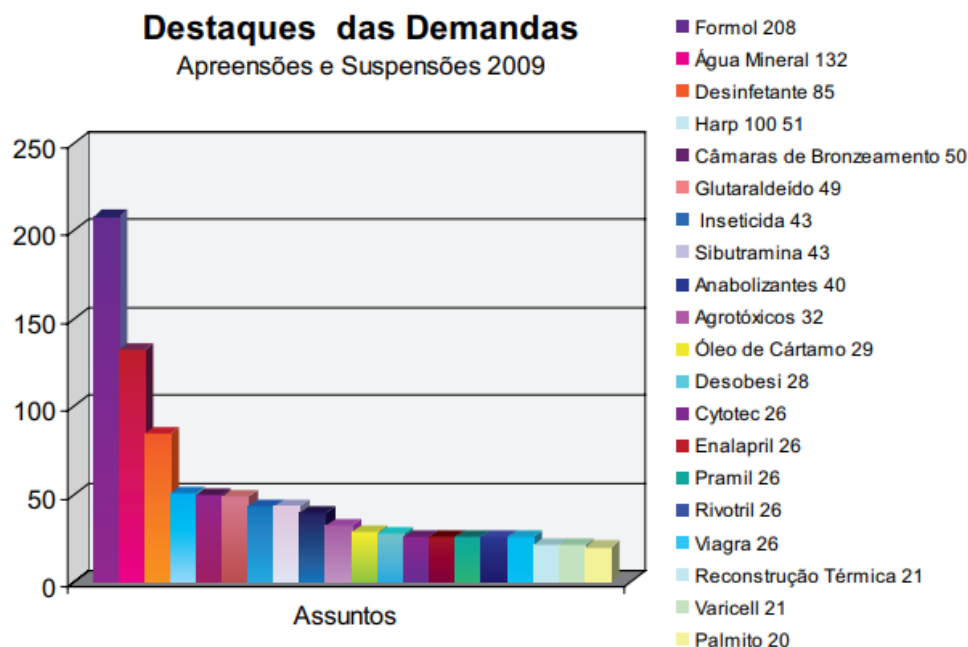
A pesquisa teve 9 resultados encontrados, sendo que 3 não tinham relação alguma ao termo pesquisado.

Cronologicamente, o primeiro resultado foi de 2009, com uma notícia publicada pela ASCOM, que apresenta uma tabela com 7 medidas de suspensão. Dentre elas, está a RE 5684/2009, que suspendeu a fabricação, distribuição, comercialização e uso do produto Harp 100, por ausência de registro na Anvisa e fabricante desconhecido⁴⁰.

O Relatório da Ouvidoria de 2009, menciona em seu Gráfico 3, que o produto Harp 100 naquele ano, foi o 4º maior destaque em apreensões e suspensões. O documento ainda ressalta a importância das denúncias, para que as medidas fossem tomadas pela Agência⁴¹.

Em uma relação de propagandas suspensas de 2001 a 2011, foi encontrada a RE 2743/2010, que suspendeu a propaganda do produto Harp 100, de 2 sites, devido à ausência de registro na Anvisa e por ser divulgado com indicações terapêuticas de artrite, artrose, bursite, gota, reumatismo, dor na coluna e dores crônicas⁴². Houve a menção de um sinônimo para o nome do produto “Harp 100”, “Ervas Life Harp 100”⁴². Também em 2010, uma notícia publicada no site da Anvisa, informa sobre a suspensão de propaganda, dos dois sites supracitados e da RE 2743/2010⁴³.

Gráfico 3 – Destaques das Demandas de Apreensões e Suspensões em 2009



Fonte: Extraído de Relatório Ouvidoria 2009 - Anvisa⁴¹

A notícia mais recente, foi em 2012 e menciona que o produto Harp 100 é comercializado pela internet como um fitoterápico e que as indicações apresentadas não têm comprovação. Também é citada a morte de um consumidor do produto em Votuporanga e a internação do pai desta vítima, provavelmente em decorrência do uso deste produto. Ainda segundo a notícia, a polícia da cidade investiga o ocorrido e o CRF-SP formalizou uma denúncia contra o produto e suspeita-se de que a sua composição seja de corticoides e outros anti-inflamatórios⁴⁴.

5.4 Sites de Venda

A disseminação da internet possibilitou várias facilidades. Uma delas foi a compra de diversos itens via sites de vendas, nos chamados *Market Places*. Segundo a ABCOMM (Associação Brasileira de Comércio Eletrônico), “o comércio eletrônico em *Market Places* movimentou em 2018 mais de 68 bilhões de reais, representando um aumento de 15%”. A projeção para 2020 é de 106 Bilhões de reais⁴⁵.

A RDC 44/2009 define que apenas drogarias e farmácias autorizadas e licenciadas pela Anvisa podem vender medicamentos por meio eletrônicos⁴⁶. Não é permitida a utilização de imagens, propaganda, publicidade e promoção de medicamentos de venda sob prescrição médica em qualquer parte da página⁴⁶.

O site de venda deve conter, os seguintes dados do estabelecimento e medicamento (Quadro 7):

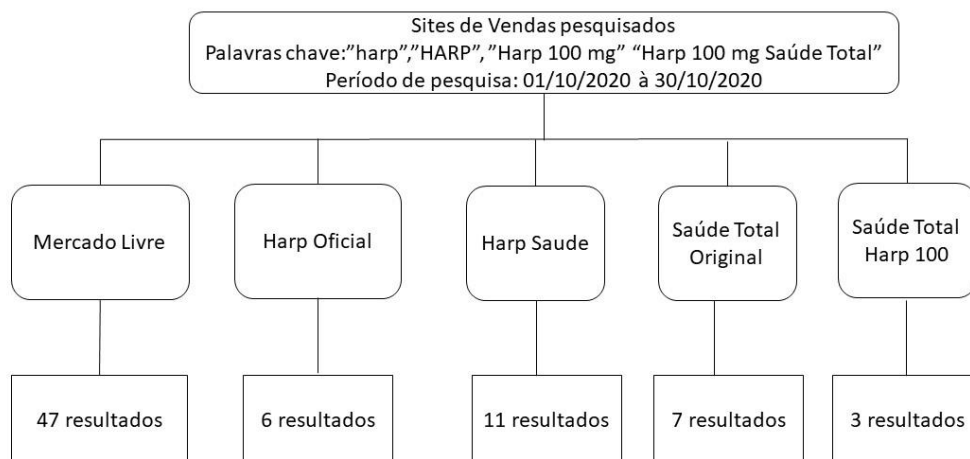
Quadro 7 – Dados que devem constar no site para a devida comercialização de medicamentos

Dado necessário
razão social e nome fantasia da farmácia ou drogaria responsável pela dispensação, CNPJ, endereço geográfico completo, horário de funcionamento e telefone
nome e número de inscrição no Conselho do Farmacêutico Responsável Técnico
Licença ou Alvará Sanitário expedido pelo órgão Estadual ou Municipal de Vigilância Sanitária, segundo legislação vigente
Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) expedida pela Anvisa
Autorização Especial de Funcionamento (AE) para farmácias, quando aplicável
link direto para informações sobre: nome e número de inscrição no Conselho do Farmacêutico, no momento do atendimento mensagens de alerta e recomendações sanitárias determinadas pela Anvisa
Nome comercial (se houver) do medicamento
Princípio(s) ativo(s), conforme Denominação Comum Brasileira
Apresentação, contendo Concentração, Forma Farmacêutica e Quantidade
Nome do detentor do registro
Preço do medicamento

Fonte: o próprio autor com informações da RDC 44/2009⁴⁶.

A Figura 5, a seguir mostra os resultados da pesquisa de anúncios:

Figura 5 – Resultados para pesquisa de anúncios, por site



Fonte: o próprio autor

5.4.1 Mercado Livre

Em 2018, a Anvisa publicou uma notícia, informando que o “Protocolo de Cooperação Técnica” entre a agência e o site “MercadoLivre” foi renovado. Segundo a publicação, essa parceria permitiu que a Anvisa monitorasse anúncios de vendedores que não cumprissem as regras estabelecidas para a categoria do produto, solicitando a remoção destes anúncios⁴⁷. Houve proibição de venda de medicamentos por este site, através da RE Nº 3.211/2019⁴⁸. Foram encontrados 306 anúncios no total, destes 47 se referem ao produto em questão. Nos produtos encontrados existe

variação na embalagem, seja na coloração do rótulo (verde claro ou verde escuro), logomarca (uma apresenta uma rosa e a inscrição "legítimo", outro apresenta a figura da garra do diabo, uma terceira apresenta um pássaro e dentro dele a mensagem "original"), tipo de abertura da tampa (uma de rosquear e a grande maioria de abertura comum).

Foram observadas as seguintes variações, ilustradas a seguir no Quadro 8:

Quadro 8 – Variações observadas por elemento do produto

Elemento do produto	Variações observadas
Coloração do rótulo	Verde Claro Verde Escuro
Marca comercial	Saúde Total Garra do Diabo
Cor do conteúdo das cápsulas	Branco Amarelo Acastanhado
Tampa	Convencional Rosqueável

Fonte: o próprio autor

À esquerda da Figura 6, consta o anúncio do "Saúde Total" cujo conteúdo das cápsulas é branco. À direita está outro anúncio, desta vez o conteúdo interno das cápsulas é amarelado. O número de registro permanece inalterado dos demais produtos do site. A validade é de 12 meses e há presença do quadro para indicação do vencimento)

Figura 6 – Diferentes colorações do conteúdo dos produtos



Fonte: Mercado Livre (esquerda)⁴⁹ e (direita)⁵⁰

Na Figura 7, o produto apresenta a marca “Garra do Diabo” ao invés de “Saúde Total” e embaixo do logo há uma figura da droga vegetal. A composição anunciada é “Harp 100 mg Harpagophytum procumbens”, sendo que a espécie vegetal não consta em outros produtos. Na indicação, a palavra artrite está com a grafia errada (ATRITE). Consta uma etiqueta, com a palavra “AMAZONIA”. O número do registro permanece o mesmo de outros anúncios (5.6389.007-001-1). O prazo de validade é de 2 anos e há um quadro para o registro do vencimento da validade. Abaixo da indicação, estão presentes as palavras “SAÚDE TOTAL”. Não há imagens do conteúdo das cápsulas.

Figura 7 – Anúncio com marca comercial “GARRA DO DIABO”



Fonte: Extraído de Mercado Livre⁵¹

Na foto apresentada na Figura 8, única do anúncio, é possível observar que abaixo da logomarca, estão as palavras “HARP 100mg”. Ao lado, está a figura de um pássaro e em seu interior a palavra “original”. Não é possível verificar o número informado do registro. Há um quadro para indicar o mês e ano de validade.

Figura 8 – Anúncio do produto com a inscrição “original”



Fonte: Extraído de Mercado Livre⁵²

No anúncio apresentado na Figura 9, foi incluso o nome da espécie (“Harpagophytum procumbens”) e está ausente o prazo de validade, sendo descrito a data de fabricação e data de vencimento. Depreende-se a validade, sendo de 2 anos. O conteúdo das cápsulas possui coloração avermelhada/acastanhada. O número do registro é o mesmo dos demais anúncios.

Figura 9 – Anúncio de produto com pó avermelhado



Fonte: Extraído de Mercado Livre⁵³.

O anúncio da Figura 10 apresenta tampa rosqueável, diferente de todos os outros produtos encontrados. Há a inscrição “O Legítimo” e uma imagem de rosa vermelha. O número do registro e composição anunciada são os mesmos dos demais anúncios.

Figura 10 – Anúncio do produto com tampa rosqueável



Fonte: Extraído de Mercado Livre⁵⁴

O site do Mercado Livre permite classificar o anúncio por categorias. Os anúncios estavam sob a categoria de “Suplementos alimentares”. Entretanto, suplementos alimentares não podem conter indicações terapêuticas⁵⁵.

No geral, há uma grande variedade de diferenças entre os produtos anunciados, que mostra que possivelmente são fabricados por diversas empresas.

5.4.2 Site Saúde Total (“harpoficial”)

No site de vendas do produto “Saúde Total” (Figura 11), não há outro tipo de produto ofertado. Os anúncios variam apenas na quantidade de frascos ofertados. Nos anúncios, o número do registro não é informado. Na seção de contato (<https://www.harpoficial.com.br/contato>), são informados o endereço, CNPJ e Nome Fantasia da Empresa (Fercapis Comercio de Cápsulas). O CNPJ é válido e consta como ativo no site de consulta da Receita Federal. Também não é possível saber o número de unidades vendidas, como outros sites mostram.

Figura 11 – Página Inicial do site Harp Oficial

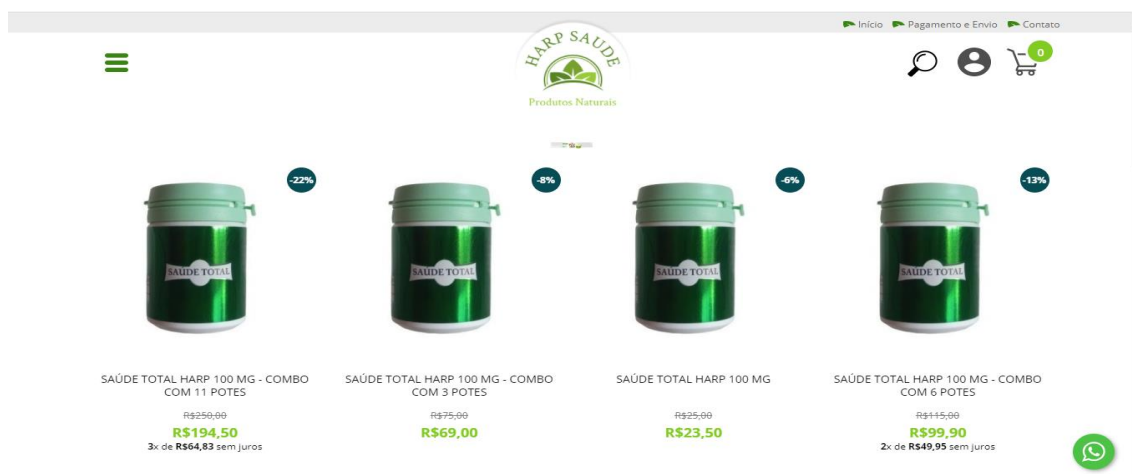


Fonte: HARP OFICIAL. **Harp Oficial**. Disponível em: <https://www.harpofticial.com.br/>. Acesso em: 5 out. 2020⁵⁶.

5.4.3 Site Saúde Total (“harpsaude”)

No site exclusivo para a venda desse produto (Figura 12), há 11 anúncios, todos do mesmo produto, variando apenas na quantidade de frascos ofertados. Nos anúncios, há a seguinte descrição: “O nosso Saúde Total é o original, do rótulo escuro, cápsulas transparentes e pó branco”. Os anúncios informam o número de registro: 5.6389.007-001-1.

Figura 12 – Página Inicial do site Harp Saúde



Fonte: HARP SAÚDE. **Harp Saúde**. Disponível em: <https://www.harpsaude.com.br/>. Acesso em: 5 out. 2020⁵⁷.

5.4.4 Site Saúde Total Original

No site de vendas de produtos, dentre eles o “Saúde Total” (Figura 13), são 7 anúncios, variando na quantidade de frascos ofertados. O número do registro não é mencionado, assim como CNPJ, Nome Fantasia ou outros dados da empresa.

Figura 13 – Página Inicial do site Saúde Total Original

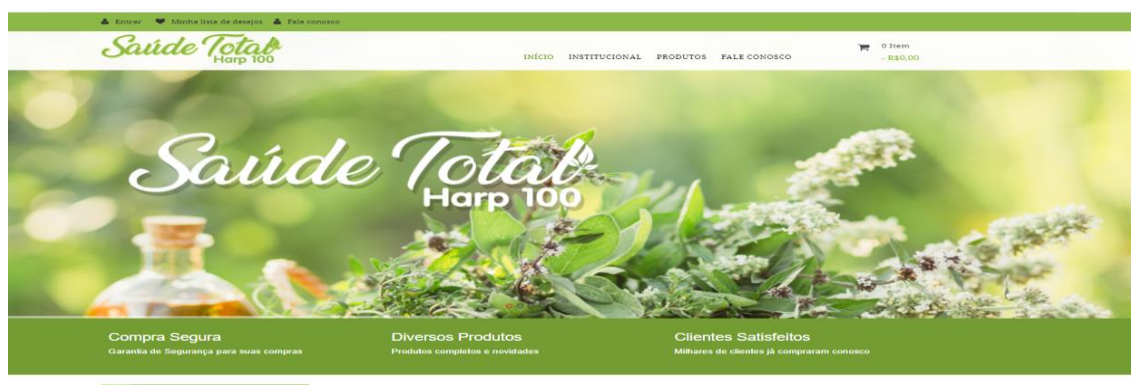


Fonte: SAÚDE TOTAL ORIGINAL. **Saúde Total Original**. Disponível em: <https://www.saudetotaloriginal.com.br/default1.asp>. Acesso em: 5 out. 2020⁵⁸.

5.4.5 Site Saúde Total Harp 100

No site exclusivo de vendas do produto “Saúde Total” (Figura 14), não há menção do número do registro nos anúncios, assim como não estão disponíveis informações sobre a empresa fabricante.

Figura 14 – Página Inicial do site Saúde Total Harp 100



Fonte: SAÚDE TOTAL HARP 100. **Saúde Total Harp 100**. Disponível em: <https://saudetotalharp100.com.br/>. Acesso em: 5 out. 2020⁵⁹

O produto parece ter início da comercialização em meados de 2009 com o nome “Natural Life” e composição de “Harp 100 mg”. A Figura 15 ilustra o rótulo do produto. Poucos meses depois, ganhou atenção da Anvisa, que publicou alertas e proibições de comercialização e publicidade⁴⁰⁻⁴⁴. Em 2013, uma reportagem⁶⁰ já apontou a existência de um segundo produto, “Saúde Total”, teoricamente com a mesma composição (“Harp 100 mg”). É provável que houve uma mudança na marca do produto, visando fugir da má reputação, devido as proibições da Anvisa. Em 2020, é muito mais comum encontrar o produto “Saúde Total” do que o “Natural Life”.

Figura 15 – Rótulo do produto “Natural Life”



Fonte: Extraído de LIMA, Marconny Batista et al. Illegal market of products for treatment of chronic pain: a case study. **Boletim Informativo Geum**, v. 5, n. 1, p. 44, 2014 ⁶¹.

5.5 Produto

5.5.1 Apresentação

a) Anúncios

Analizando as imagens coletadas dos sites de venda, podemos notar um padrão. Em sua maioria o frasco é branco, com rótulo verde, podendo variar de verde claro à verde escuro e tampa de abertura convencional. A marca comercial pode ser encontrada como “Saúde Total”. Alguns anúncios mostram um logo diferente e um dos anúncios tem a tampa rosqueável.

O produto possui apenas embalagem primária, sendo o frasco que abriga as cápsulas duras. A RDC 71/2009⁶² define que os rótulos de embalagens primárias devem conter as seguintes informações (Quadro 9):

Quadro 9 – Itens que devem constar no rótulo de acordo com a RDC 71/2009

Item	Informação
Art 8º - I	Nome Comercial do medicamento
Art 8º - II	Denominação genérica de cada princípio ativo, em letras minúsculas, utilizando a Denominação Comum Brasileira (DCB)
Art 8º - III	Concentração de cada princípio ativo, por unidade de medida, ou por unidade farmacotécnica
Art 8º - IV	A via de administração
Art 8º - V	Nome da empresa titular do registro ou sua logomarca, desde que a mesma contenha o nome da empresa
Art 8º - VI	Telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) da empresa titular do registro
Art 8º - §3	No caso de medicamentos fitoterápicos, deve-se utilizar a nomenclatura botânica, indicando a espécie (Gênero + epíteto específico) para sua denominação genérica e a concentração de cada princípio ativo deve ser expressa pela concentração de cada derivado vegetal
Art 19	O número do lote, data de fabricação(mês/ano) e data de validade(mês/ano), devem ser impressos nas embalagens de medicamentos de forma facilmente compreensível, legível e indelével, utilizando letras de maior dimensão possível para sua fácil leitura e identificação
Art 20	As embalagens secundárias devem conter lacre ou selo de segurança que seja irreversível após seu rompimento e permita detectar qualquer tentativa de rompimento, para garantir a inviolabilidade das embalagens.
Art 20 - §4	Quando o medicamento for disponibilizado exclusivamente em embalagem primária e for passível de abertura, ela deverá conter lacre ou selo de segurança, conforme características do caput deste artigo.
Art 30	Se MIP: Sigla MS + número do registro Restrição de uso

Fonte: o próprio autor, com informações da RDC 71/2009⁶²

Considerando que “Harp” seja o princípio ativo e “Saúde Total” seja a marca comercial:

O lote A apresenta nome comercial, princípio ativo (não existe princípio ativo com este nome e como está disposto não é conforme a DCB) e concentração. Dispõe de quadro para informar o mês/ano de fabricação, entretanto este não está marcado. A validade é indicada (12 meses), mas sua data não é informada explicitamente. Indicação está presente e há lacre de segurança, que permite identificar se o frasco foi violado ou não. Não está presente a via de administração, o nome da empresa detentora do registro (se houvesse registro), o telefone do SAC, nomenclatura botânica (Gênero + epíteto). O número de registro é indicado, entretanto sem a palavra “MS”.

O lote B também apresenta nome comercial, princípio ativo (entretanto este não está conforme DCB e não existe princípio ativo com este nome) e concentração de 100 mg. O número de cápsulas presentes e a quantidade indicada por dia são destacadas com cor vermelha. O prazo de validade é informado, sendo de 02 anos (o dobro do lote A), mas não há a data de validade propriamente dita (Mês/Ano). Há indicação de uso e lacre de segurança, assim como a palavra MS seguida do número de registro (inválido e diferente do lote A). Não estão presentes: a via de administração, o nome da empresa fabricante/ detentora do registro, o telefone do SAC e a nomenclatura botânica. Em comparação com o Lote A, a cor do rótulo é verde mais claro e seu logo um pouco menor, mas preservando o formato que remete a uma silhueta.

b) Indicações e Contraindicações

O rótulo das amostras adquiridas traz as seguintes indicações: “É uma planta usada para combater dor de coluna, artrite, artrose, bursite, gota e varizes”, conforme observado nas Fotografias 1 e 2. A frase utilizada em ambos os lotes é exatamente a mesma. O nome botânico da planta utilizada para a fabricação não é informado.

O Quadro 10 ilustra a comparação entre as indicações encontradas nos sites de vendas analisados.

Quadro 10 – Comparação das indicações por site de vendas

Site	Indicação
------	-----------

<p>1. harpoficial</p>	<p>“Saúde Total Harp 100mg é o composto natural fitoterápico que contém Harpagophytum Procombens que auxilia, de forma alternativa, no tratamento de distúrbios musculoesqueléticos degenerativos como osteoartrite, reumatismos, assim como dores na coluna, artrite, artrose, bursite, gota e varizes.</p> <p>O uso de harpagophytum procumbens (substância ativa) ajuda a reduzir aliviar a dor, melhorando a funcionalidade e mobilidade das articulações e tendões</p> <p>Contraindicações do Harpagophytum Procumbens</p> <p>Harpagophytum procumbens (substância ativa) é contraindicado em caso de úlceras gástricas e duodenais, cálculos e obstruções de vias biliares, gravidez e lactação e em casos de hipersensibilidade a algum componente da fórmula.</p> <p>Harpagophytum procumbens (substância ativa) não é recomendado para crianças visto que não foram encontradas evidências clínicas com tal faixa etária.</p> <p>Modo de usar: Tomar uma cápsula ao dia de preferência após a refeição.</p> <p>Obs.: Não recomendamos Saúde Total Harp 100 mg para as seguintes pessoas: mulheres grávidas, as que amamentam.</p> <p>Assim como todos os fitoterápicos naturais, não há estudo científico que comprova a eficácia do Saúde Total Harp 100 mg.”⁶³</p>
<p>2. harpsaude</p>	<p>“O nosso Saúde Total é o original, do rótulo escuro, cápsulas transparentes e pó branco. Reg MS: 5.6389.0007 001-1</p> <p>Harp saúde total é um produto natural, à base de plantas, usado para combater dor de coluna, artrite, artrose, bursite, gota e varizes.</p> <p>(Cada pote contém 15 cápsulas HARP 100 mg)</p> <p>Saúde Total Harp 100mg é o composto natural fitoterápico que contém Harpagophytum Procombens que auxilia, de forma alternativa, no tratamento de distúrbios musculoesqueléticos degenerativos como osteoartrite, reumatismos, assim como dores na coluna, artrite, artrose, bursite, gota e varizes.</p> <p>O uso de harpagophytum procumbens (substância ativa) ajuda a reduzir aliviar a dor, melhorando a funcionalidade e mobilidade das articulações e tendões</p> <p>Contraindicações do Harpagophytum Procumbens</p> <p>Harpagophytum procumbens (substância ativa) é contraindicado em caso de úlceras gástricas e duodenais, cálculos e obstruções de vias biliares, gravidez e lactação e em casos de hipersensibilidade a algum componente da fórmula.</p> <p>Harpagophytum procumbens (substância ativa) não é recomendado para crianças visto que não foram encontradas evidências clínicas com tal faixa etária.</p> <p>Modo de usar: Tomar uma cápsula ao dia de preferência após a refeição.</p> <p>Obs.: Não recomendamos Saúde Total Harp 100 mg para as seguintes pessoas: mulheres grávidas, as que amamentam.</p> <p>Assim como todos os fitoterápicos naturais, não há estudo científico que comprova a eficácia do Saúde Total Harp 100 mg.”⁶⁴</p>

<p>3.</p> <p>saudetotaloriginal</p>	<p>“Indicações: É uma planta usada para combater dor de coluna, artrite, artrose, bursite, gota e varizes.</p> <p>Modo de usar: Tomar uma cápsula ao dia de preferência após a refeição em casos de dores intensivas tomar de 12 em 12hs nos primeiros dias e havendo alívio das dores poderá tomar em dias alternados.</p> <p>Obs.: Não recomendamos o HARP para as seguintes pessoas: mulheres grávidas, as que amamentam.</p> <p>Precauções: Pessoas que sofreram ou sofrem de hepatite ou malária recomenda-se tomar protetor hepático.</p> <p>Recomenda-se: As pessoas que sofrem de artrite, artrose, tomar por um período de seis meses. No caso de coluna, bursite e varizes tomar por um período de quatro meses.</p> <p>As pessoas que sofrem de artrose recomenda-se tomar Mineral Cálcio e Oste Life para recomposição da cartilagem.</p> <p>Nos casos de artrose e obesidade, recomenda-se a prática de hidroginástica três vezes por semana e nos demais casos caminhada de uma hora em locais planos e ingerir três litros de água por dia durante sua existência.”⁶⁵</p>
<p>4.</p> <p>saudetotalharp100</p>	<p>“É uma planta usada para combater dor de coluna, artrite, artrose, bursite, gota e varizes tomar uma capsula ao dia apos o almoço nos casos de dores intensivas, tomar 01 capsula de 12 em 12 horas nos primeiro dias e havendo alívio dores poderá tomar em dias alternados.</p> <p>Obs: não recomendamos o harp para as seguintes pessoas mulheres grávidas, as que amamentam, pessoas que sofreram ou sofrem de hepatite ou malharia recomenda se tomar protetor hepático, recomendam as que sofrem de artrite, artrose, tomar por um período de seis meses, nos casos de dor de coluna, bursite e varizes tomar por um período de quatro meses”⁶⁶</p>

Fonte: o próprio autor, com dados extraídos dos sites de vendas⁶³⁻⁶⁶.

No site 1, o produto é anunciado como “composto natural fitoterápico” e há erro na grafia da planta *Harpagophytum procumbens*, sendo descrita como “Harpagophytum Procombens”, além do nome da espécie estar em letra maiúscula, em desacordo com o padrão de nomenclatura de Lineu. São empregadas palavras que indicam que o produto é auxiliar ao tratamento, como por exemplo em “contém Harpagophytum Procombens que auxilia, de forma alternativa, no tratamento[...]”. É indicado o uso de 1 cápsula ao dia. A planta medicinal é tratada erroneamente como se fosse uma única substância e as palavras utilizadas remetem ao conceito de princípio ativo (“Substância ativa”). Nas contraindicações, são mencionadas algumas condições como “gravidez e lactação [...] hipersensibilidade a algum componente da fórmula”, entretanto não são informados os componentes do produto. Em seguida, a

novamente menção a gravidez e lactação: “mulheres grávidas, as que amamentam.” Por fim, há uma frase sobre os fitoterápicos não possuírem comprovação de eficácia, o que não corresponde a realidade⁶³.

O anúncio do site 2 apresenta um segmento de texto diferente do site 1, em que informa “O nosso Saúde Total é o original, do rótulo escuro, cápsulas transparentes e pó branco”, denotando haver uma competição e necessidade de afirmar a originalidade do produto anunciado. Assim como o site 1, também é indicado o uso de uma cápsula ao dia. O registro informado é o 5.6389.0007 001-1, que pelo primeiro dígito ser de número 5, informa se tratar de um alimento. Na primeira parte das indicações, é mencionado que o produto é composto por mais de uma planta (“à base de plantas”) e tem indicações terapêuticas (“usado para combater [...]”), sendo uma contradição, visto que o registro informado é de um alimento, que por definição não pode possuir indicações de curar ou tratar doenças. O restante do texto é exatamente igual ao do anúncio do site 1, inclusive os erros de grafia da planta medicinal⁶⁴.

Já o anúncio do site 3 difere dos sites 1 e 2, pois afirma que o produto “é uma planta”, mas não informa o nome botânico desta. A indicação da quantidade diária, inicialmente é igual aos demais sites, como sendo uma cápsula ao dia. Entretanto, foi adicionada outra recomendação, para quando houver fortes dores: “tomar de 12 em 12hs nos primeiros dias e havendo alívio das dores poderá tomar em dias alternados”. Também está presente o período em que o produto deve ser ingerido, de acordo com a indicação, assim como a recomendação de outros dois produtos (Mineral Cálcio e Ostre Life) para “recomposição da cartilagem” em pessoas com artrose. Nas contraindicações descritas em “Obs” ao invés de usar o nome “Saúde Total Harp 100 mg”, como os demais sites, foi modificado para “HARP”. No fim do anúncio, há a recomendação de práticas esportivas e o volume de água a ser consumido⁶⁵.

No site 4, o anúncio traz boa parte das informações do site 3, como a indicação, quantidade de produto a ser ingerida e contraindicações. Entretanto, muda algumas palavras em relação ao anúncio do site 3, como por exemplo “refeição” por “almoço” em “tomar uma capsula ao dia após o almoço”. Ao invés de citar o produto em “Obs” como “HARP”, é modificado o nome para “harp”. Há presença de erros de grafia nas contraindicações, como por exemplo “malharia” ao se referir à malária e “artose”, ao invés de artrose⁶⁶.

Não é possível inferir qual anúncio foi o original e as cópias subsequentes. Os anúncios do site 1 e 2 demonstram um certo grau de sofisticação em relação às informações passadas, como a questão da não comprovação de eficácia dos fitoterápicos naturais que para um público leigo pode parecer fidedigno. Já os anúncios dos sites 3 e 4, aparentam ser mais simples e precários pela forma como foram escritos.

c) Possíveis Componentes

Devido à provável fabricação por diversas empresas não identificáveis, não há como afirmar especificamente quais os componentes do produto. Não há evidências de padronização dos componentes. Entretanto, é possível inferir possíveis princípios ativos através da literatura.

Em 2012, Soares e Bandeira⁶⁷ analisaram o produto através de CCD do extrato metanólico do conteúdo das cápsulas e compararam com os padrões para os componentes informados pelo fornecedor, Unha de gato (*Uncaria Tomentosa*) e Garra do diabo (*Harpagophytum procumbens*). Também realizaram a reação de Lieberman-Buchard para a caracterização. A análise do CCD comparativamente aos padrões das plantas, indicou que o produto contém apenas uma das plantas informadas, a Garra do diabo e a reação de Lieberman-Buchard teve um resultado intenso, sugerindo a presença de um grupo esteroide e postulou-se a presença de corticoides.

Também em 2012, Miranda, Siqueira e Carollo⁶⁸ realizaram um estudo onde o produto foi extraído em metanol e analisado via CCD com eluição em acetato de etila. Foi comparado o fator de retenção do produto versus o de amostras comercialmente disponíveis de Piroxicam, Indometacina, Dipirona Sódica, Cafeína, Orfenadrina, Diclofenaco de Sódio e Cetorolaco de Trometamina. O CCD foi revelado em UV 256 nm e através da Solução de Dragendorff. Foi feita uma análise via CLAE, utilizando-se coluna monolítica e uma pré-coluna do mesmo material. Foram observadas 2 duas bandas no CCD do produto e o fator de retenção de uma delas foi homólogo ao Piroxicam, sendo a presença deste fármaco confirmada pelo CLAE.

Em 2013, L.M.A. Silva et al⁶⁹, investigaram o produto “Natural Life Harp-100”, separando seus constituintes via CLAE. Inicialmente fizeram um espectro RMN (¹H) e DOSY (Diffusion Ordered Spectroscopy) 2D do extrato bruto do produto para posterior

comparação. Foram registrados 3 picos no cromatograma. Cada um desses picos foi analisado via RMN(¹H), sendo identificados os fármacos: Citrato de Orfenadrina, Piroxicam, Dexametasona e Ranitidina.

Em 2014, Lima, Carvalho et al⁷⁰, fizeram uma análise fitoquímica do produto, utilizando reagentes para identificação de saponinas, esteroides e triterpenoides, antraquinonas, polifenóis, flavonoides, taninos, carboidratos e alcaloides e compararam com uma amostra padrão de Unha de Gato, planta informada pelo fabricante como componente do produto. Também foi feita CCD e comparada com padrões de corticoides e anti-inflamatórios. A análise fitoquímica e comparação com amostra de Unha de Gato revelou que o produto não contém nenhum metabólito secundário. A análise da CCD indica a presença de Piroxicam e Diclofenaco de Sódio.

Em 2016, Mendonça, Miranda et al⁷¹, fizeram CCD do produto e analisaram em um espectrofotômetro (200-450 nm). Também foi feita uma análise via CLAE-DAD, acoplada à um espectrômetro de massas (EM-TOF). A CCD indicou a presença de Piroxicam e a análise via CLAE-EM, identificou a presença de Orfenadrina e Piroxicam.

Em 2018 houve um processo do Tribunal de Justiça de São Paulo⁷², referente ao caso de óbito de um consumidor do produto “Saúde Total”, que uma senhora estava sendo acusada de comercializar o produto em questão. Alguns frascos foram apreendidos e analisados. Segundo os autos do processo, há um laudo pericial que indicou a presença de dois princípios ativos: Ranitidina e Orfenadrina.

d) Riscos e Consequências

O referido produto não possui registro na Anvisa, seja como medicamento, ou como alimento. No rótulo, consta a seguinte indicação: “É uma planta usada para combater dor de coluna, artrite, bursite, gota e varizes”. A palavra “combater” dá ênfase na finalidade terapêutica do produto. Analisando o número do registro, temos que o primeiro dígito (de número 5) indica a categoria regulatória sendo como um alimento. Entretanto, segundo a definição de alimento e suplemento alimentar⁷³, estes não tem caráter terapêutico, curativo ou paliativo. Logo, tal afirmação no rótulo é conflitante com a categoria regulatória.

Não apresenta bula ou folheto informativo, no caso dos produtos tradicionais fitoterápicos. Consequentemente, não se tem conhecimento da dosagem correta, dos estudos de eficácia e segurança (ou da comprovação pela tradicionalidade), posologia e forma de armazenamento.

A empresa fabricante é dita ignorada, ou seja, não é identificada. Provavelmente, há mais de uma fonte produtora, devido ao alto grau de variabilidade nas apresentações dos rótulos dos anúncios. Os produtos e anúncios não mencionam um responsável técnico, essencial para o gerenciamento de um processo tão rigoroso quanto a fabricação de medicamentos. Como a empresa é ignorada, não há indícios de que haja Autorização de Funcionamento, tampouco de Certificado de Boas Práticas de Fabricação para o sítio de fabricação. A ausência desses itens, comprometem profundamente a confiança na qualidade do produto.

Todo medicamento possui riscos em sua utilização. Isto também se aplica aos fitoterápicos, embora haja uma crença popular de que, por serem naturais⁷⁴⁻⁷⁵, não há riscos em seu uso. Ao definir um tratamento, o risco que aquele medicamento pode causar é comparado aos benefícios gerados. Já houve uma morte suspeita de ter sido relacionada ao produto, sendo denunciada pelo CRF-SP. Um produto que se apresenta como um medicamento mas não tem a eficácia e segurança de um medicamento, prejudica a visão da população frente ao tratamento farmacológico, diminuindo a adesão ao tratamento²⁰.

A aquisição de medicamentos por vias que não haja um farmacêutico presente e atuante constitui um risco em potencial para o paciente, seja por comprar um medicamento de “segunda mão”, falsificado, adulterado ou cujas condições de fabricação, transporte e armazenagem não são adequados. Em um estabelecimento farmacêutico, existem processos que visam garantir a qualidade do produto, como a seleção do fornecedor e conferência dos produtos recebidos. Ao adquirir pela internet, principalmente de *Market places*, não se tem garantia de que o produto foi armazenado ou transportado corretamente, assim como se o medicamento comercializado é genuíno

5.6 Sites de Notícias

Foram encontradas 4 notícias referentes ao produto “Saúde Total”:

Em 2010, houve menção de que o produto “Ervas Life Harp 100”, vendido pela empresa “Deca Natural Life”, teve a publicidade proibida pela Anvisa⁷⁶.

Em 2013, cerca de 25 mil de comprimidos foram apreendidos pela Polícia Rodoviária Federal na cidade de Guaraí/Tocantins, além de frascos e rótulos com os nomes “Natural-life” e “Saúde Total”. De acordo com a matéria, a PRF suspeitava de que se tratava de um analgésico ilegal conhecido como Harp⁶⁰.

Uma reportagem do Fantástico, veiculada em 2015, abordou sobre o “Leite da Moreira”, produto vendido como analgésico fitoterápico. As informações trazidas pelo rótulo do produto alegavam diversos fins terapêuticos. A Universidade Federal de Goiás fez uma análise do produto (12 amostras) e constatou que continham analgésicos e anti-inflamatórios sintéticos e não havia semelhança do conteúdo do produto com a planta medicinal. Na reportagem, o rótulo do “Natural-life/ Harp 100 mg” é mostrado ao lado do produto abordado, mas não há confirmação de que este também tenha sido analisado⁷⁷.

Já em 2020, no Rio de Janeiro, 2 homens foram presos com 24 frascos de “Leite de Moreira”, 39 de “Saúde Total” e 3 de “Natural Life”. Os produtos eram vendidos por mensagens de WhatsApp e redes sociais⁷⁸.

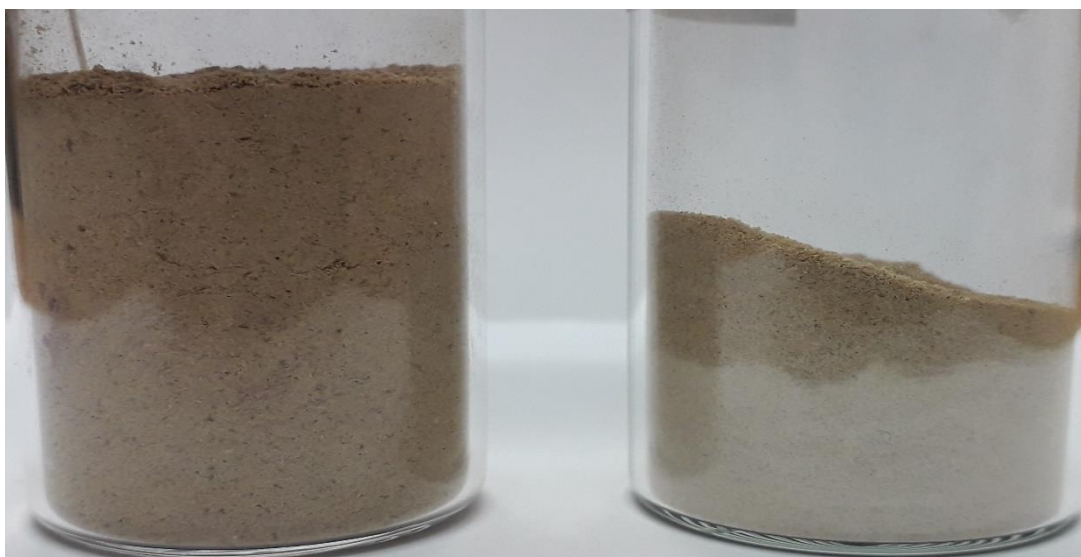
As reportagens utilizam termos leigos, visando atingir o público e alertar sobre os riscos da aquisição e utilização desse produto. Embora não haja o rigor científico nas notícias, pois tratam palavras como “remédios” e “medicamentos” como sinônimos, os canais de notícias tem um compromisso público de veicular esse tipo de aviso à população.

5.7 Análise Macroscópica

5.7.1 Amostra - Geral

Ambos os lotes do produto se apresentam em cápsulas duras e o conteúdo possui coloração variando entre marrom a levemente amarelo. Ao retirar o conteúdo da cápsula e inserir em um recipiente de vidro, é possível observar melhor as diferenças na coloração entre os lotes (Fotografia 3):

Fotografia 3 - Conteúdo interno das cápsulas



Fonte: o próprio autor

Legenda: Lote A (direita) e Lote B (esquerda)

No lote A verificam-se 2 tonalidades, marrom clara na porção superior e branca levemente amarelada na porção mais inferior. Não há uniformidade na cor e aparenta ter uma divisão entre as 2 porções, constituindo 2 pós distintos. A coloração da porção superior é condizente com o descrito na monografia da Garra do Diabo (“acastanhada”)⁷⁹, assim como descrito na Monografia da Unha de gato (amarelo-acastanhado). A porção inferior remete à Unha de Gato (“Cinza esbranquiçado”)⁸⁰.

No lote B nota-se uma uniformidade na coloração, sendo de tonalidade marrom escuro. A coloração do lote está de acordo com o descrito na monografia da Garra do Diabo⁷⁹, mas não parece semelhante às colorações possíveis da Unha de Gato⁸⁰.

5.7.2 Granulometria

A Tabela 2 a seguir, ilustra o tamanho de partícula em micrômetros, para cada fração granulométrica:

Tabela 2 - Tamanho das partículas por fração

Fração	Tamanho de partícula (em μm)
F0	< 75
F1	$75 \leq t < 125$
F2	$125 \leq t < 180$
F3	$180 \leq t < 250$
F4	≥ 250

Fonte: o próprio autor

As tabelas 3 e 4 ilustram os resultados obtidos para o lote A e B, respectivamente:

Tabela 3 - Massa retida por fração para o Lote A

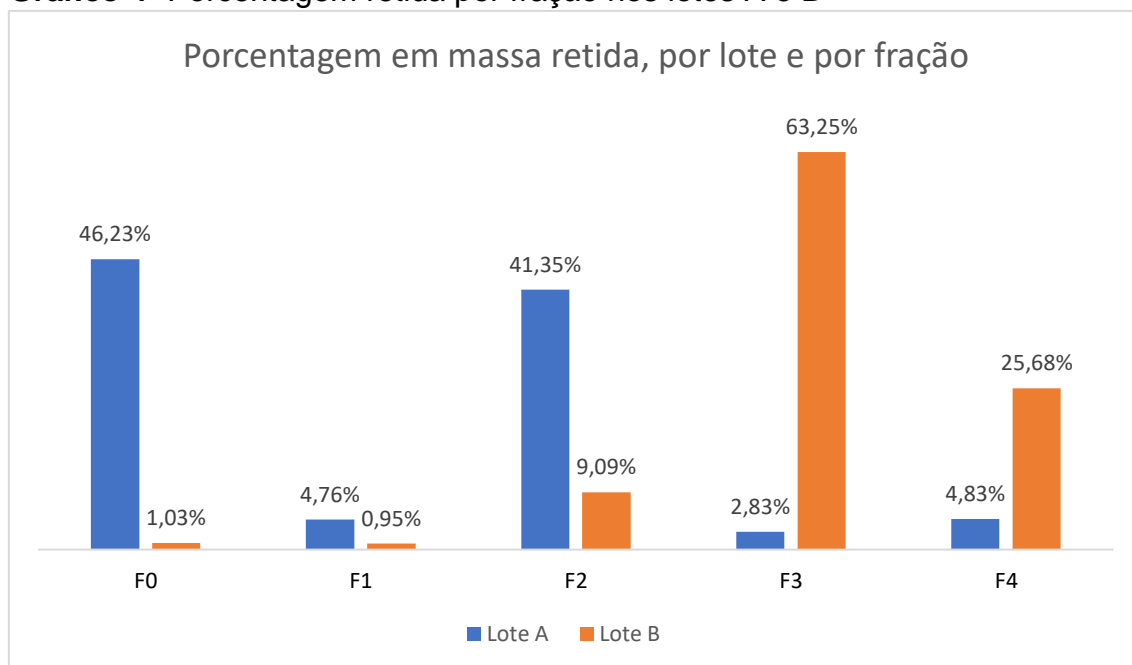
Fração	Massa retida	Porcentagem em massa
F0	2,3187	46,23
F1	0,2386	4,76
F2	2,0740	41,35
F3	0,1421	2,83
F4	0,2422	4,83

Fonte: o próprio autor

Tabela 4 - Massa retida por fração para o Lote B

Fração	Massa retida	Porcentagem em massa
F0	0,0512	1,03
F1	0,0475	0,95
F2	0,4547	9,09
F3	3,1643	63,25
F4	1,2848	25,68

Fonte: o próprio autor

Gráfico 4 - Porcentagem retida por fração nos lotes A e B

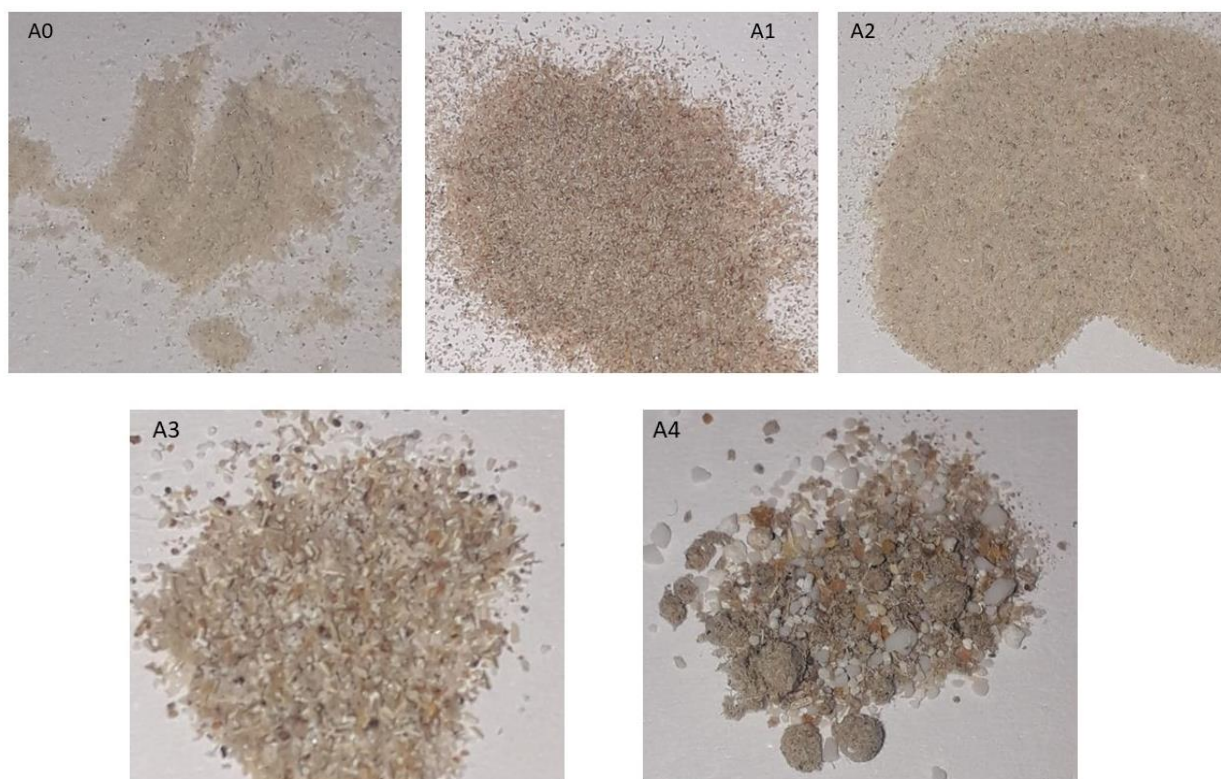
Fonte: o próprio autor

Podemos classificar a descrição macroscópica dos pós de acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª Edição, sendo o lote A um pó semifino e o lote B moderadamente grosso. O lote A, tem uma predominância das frações A-F0 e A-F2, mais finos enquanto no lote B a predominância é das frações B-F3 e B-F4, respectivamente

5.7.3 Análise macroscópica das frações

No lote A (Figura 16), pode-se notar uma diferença significativa na coloração conforme a fração analisada. A-F0 aparenta ser uniforme e de coloração amarela, enquanto que em A-F1 há forte presença de pó preto que dá a tonalidade mais acastanhada e A-F2 a coloração amarela retorna, com pontos pretos esparsos. Os pontos pretos podem ser resíduos da droga vegetal pulverizada. Nas frações A-F3 e A-F4 há uma variedade de colorações de partículas (brancas, pretas, acastanhadas) e diversas formas (ovais e pontiagudas), inclusive algumas lembram cristais (possivelmente de fármacos). Como A-F0 e A-F2 predominam em relação as demais frações no produto, elas podem ser as responsáveis pela cor branco-amarelada, observada no recipiente de vidro.

Figura 16 – Análise Macroscópica do Lote A

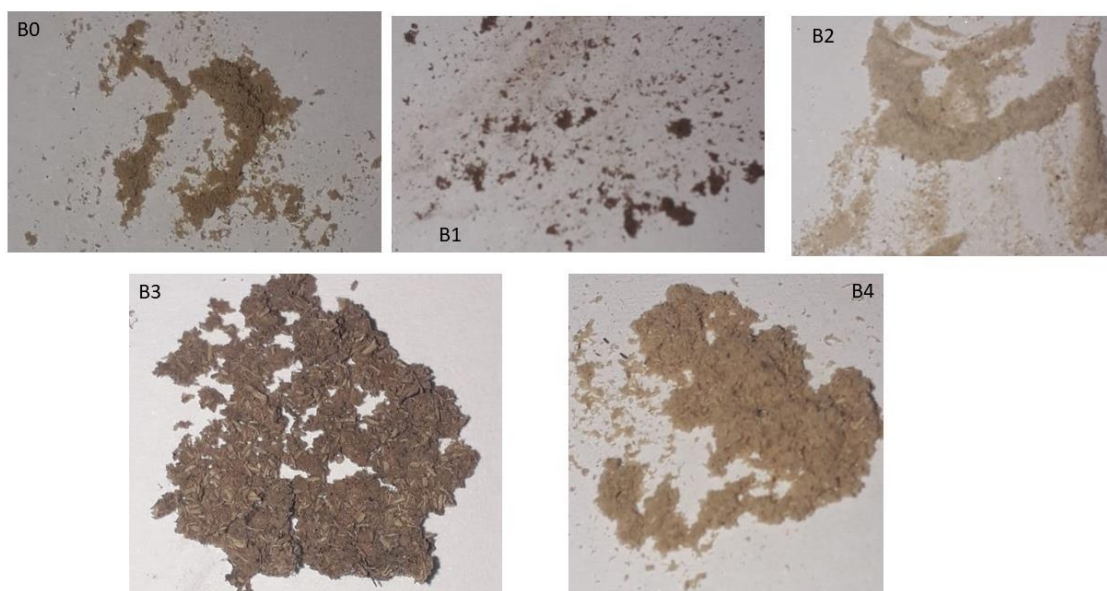


Fonte: o próprio autor

A análise macroscópica das frações do lote B (Figura 17) revela a presença de pós de 2 colorações (amarelado e marrom), cuja diferenciação não foi observada na análise macroscópica do produto como um todo. As frações no geral aparentam estar conforme a coloração descrita na monografia da Garra do Diabo⁷⁹, caso essa seja a planta utilizada para fabricação do produto. As frações B-F0, B-F2 e B-F4 possuem

coloração semelhante à descrita na monografia da Unha de Gato (“castanho-amarelado”)⁸⁰. Não se observam cristais como no lote A. Entretanto, na fração B-F3 podem ser observados aglomerados de partículas, algumas granulares, se assemelhando muito ao aspecto de fragmentos de solo úmido. Como há um predomínio das frações B-F3 e B-F4, a coloração do produto fica entre o marrom e amarelo.

Figura 17 – Análise Macroscópica do Lote B

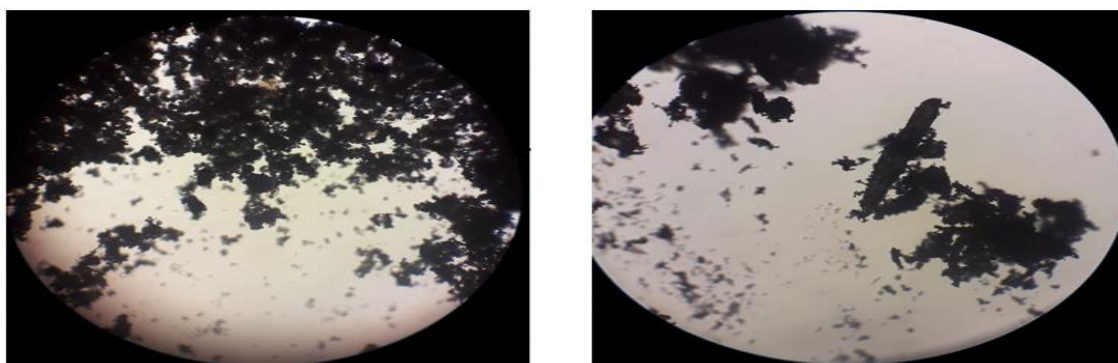


Fonte: o próprio autor

5.8 Microscopia Óptica

Os lotes A e B foram analisados por microscopia óptica, conforme apresentado na Figura 18.

Figura 18 – Imagens do lote A (esquerda) e lote B (direita), sob objetiva de 10x



Fonte: o próprio autor

A relação entre pixels e μm obtida foi: $R = \frac{1800 \mu\text{m}}{2480 \text{ pixels}} \therefore R = 0,72 \mu\text{m/pixel}$

A seguir estão ilustrados os resultados encontrados da técnica para cada lote (Tabela 5):

Tabela 5 – Menor e Maior partícula encontrada, por lote

Lote	Menor Partícula encontrada	Maior partícula encontrada
A	35 pixels (25,4 μm)	465 pixels (337 μm)
B	33 pixels (23,9 μm)	889 pixels (645 μm)

Fonte: o próprio autor

5.9 Peso médio

O peso médio do lote A foi de 0,2570 g. A variação percentual máxima de acordo com a FB é de $\pm 10\%$. Nenhuma cápsula desse lote apresentou variação percentual maior que o permitido. O lote B apresentou peso médio de 0,3915 g. A variação percentual máxima para esse lote é de $\pm 7,5\%$. Quatro cápsulas do lote B apresentaram variação percentual maior que 7,5 %, em relação à média. Os resultados são apresentados nas Tabelas 6 e 7.

O máximo tolerado pela Farmacopeia Brasileira são 2 cápsulas, ou seja, o lote B não está conforme a especificação. Comparando os pesos médios entre o lote A e B, há uma divergência entre as classificações referentes à massa, indicando que não há uniformidade entre as amostras³⁴.

Tabela 6 - Dados do Peso Médio do Lote A

Lote	Número da Cápsula	Conteúdo(g)	Variação percentual
A1	1	0,2572	0,045
A1	2	0,2585	0,550
A1	3	0,2539	-1,239
A1	4	0,2542	-1,122
A1	5	0,2661	3,507
A1	6	0,2605	1,328
A1	7	0,2656	3,312
A1	8	0,2580	0,356
A1	9	0,2667	3,740
A1	10	0,2651	3,118
A1	11	0,2523	-1,861
A1	12	0,2524	-1,822
A1	13	0,2622	1,990
A1	14	0,2563	-0,305
A1	15	0,2453	-4,584
A2	16	0,2575	0,161
A2	17	0,2554	-0,655

A2	18	0,2487	-3,262
A2	19	0,2676	4,090
A2	20	0,2382	-7,346
Total		5,1417	
Peso Médio		0,2570 g	

Fonte: o próprio autor

Tabela 7 - Dados do Peso Médio do Lote B

Lote	Número da Cápsula	Conteúdo(g)	Variação percentual
B1	1	0,3866	-1,258
B1	2	0,4005	2,292
B1	3	0,4156	6,149
B1	4	0,3813	-2,612
B1	5	0,3199	-18,294
B1	6	0,3877	-0,977
B1	7	0,4325	10,465
B1	8	0,3453	-11,806
B1	9	0,3791	-3,173
B1	10	0,3997	2,088
B1	11	0,3841	-1,896
B1	12	0,3958	1,092
B1	13	0,3673	-6,187
B1	14	0,3859	-1,437
B1	15	0,3720	-4,987
B2	16	0,4132	5,536
B2	17	0,4249	8,524
B2	18	0,3913	-0,057
B2	19	0,4356	11,257
B2	20	0,4122	5,281
Total		7,8305	
Peso Médio		0,3915 g	

Fonte: o próprio autor

5.10. Técnicas Analíticas

5.10.1 Dificuldade de diferenciar uma falsificação/adulteração em fitoterápicos:

O consumo de medicamentos fitoterápicos tem um menor volume quando comparado ao de medicamentos sintéticos (genéricos, similares e novos)⁸¹. Segundo Hurtado, as falsificações e adulterações parecem estar ligadas ao volume de vendas do produto, por exemplo, medicamentos para tratar a disfunção erétil foram os mais falsificados no país, quando estavam na lista dos mais vendidos⁸². Outro fator é razão entre o risco de a falsificação ser detectada versus o retorno financeiro gerado, como nos medicamentos oncológicos e para doenças raras, em que uma única dose tem um alto valor agregado⁸³.

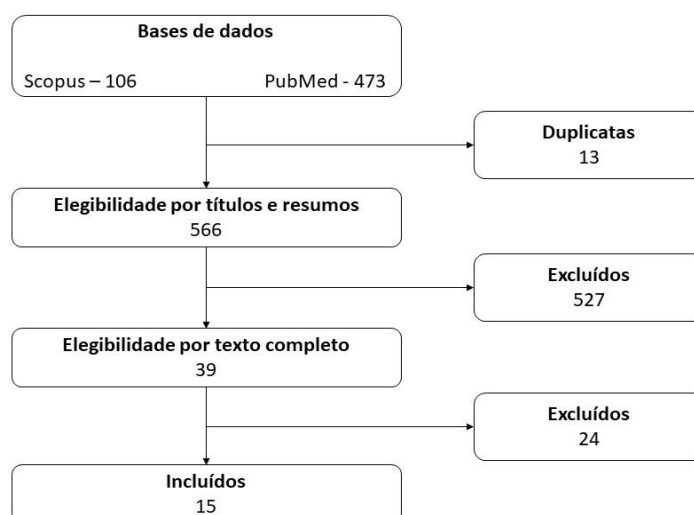
Os produtos naturais, popularmente associados aos fitoterápicos, seriam classificados como medicamento de baixo risco da adulteração ser detectada, devido ao seu baixo consumo^{14,81} e o desconhecimento da população em relação aos itens que podem ser consultados para detectar uma falsificação.

A literatura referente à adulteração de fitoterápicos é escassa e aborda essencialmente a adulteração do IFAV⁸⁴. A dificuldade em detectar adulterantes em fitoterápicos é inerente ao tipo de produto. Ao contrário dos medicamentos sintéticos, que possuem uma substância conhecida que produz o efeito terapêutico, os medicamentos fitoterápicos são uma matriz complexa. A terapêutica se deve ao sinergismo de diversas moléculas, provenientes do metabolismo secundário das plantas^{85,86}. Diversos fatores podem afetar a composição da droga vegetal, sejam eles ambientais, como nível de insolação, temperatura, concentração de macro e micronutrientes ou fatores externos, como as condições de coleta, estabilização, secagem e armazenamento⁸⁷. Essa possível variabilidade na composição torna a padronização de um fitoterápico tão importante para a produção de medicamentos fitoterápicos. Para padronizar um fitoterápico, utilizam-se marcadores, que são substâncias químicas com ou sem contribuição terapêutica presentes no extrato, que se estiverem em uma determinada concentração indicam que os demais componentes da droga vegetal também estão em quantidades adequadas⁸⁷.

5.10.2 Revisão bibliográfica das técnicas analíticas possíveis de detecção e análise de medicamentos fitoterápicos adulterados e/ou falsificados

Foram identificados 579 artigos que apresentavam potencial de elegibilidade, sendo incluídas ao final 15 publicações, como pode ser observado na figura a seguir:

Figura 19 – Resultados da revisão bibliográfica



Fonte: o próprio autor

A seguir, os métodos de identificação de adulterantes em produtos vegetais e fitoterápicos são abordados:

a) Métodos clássicos

Microscopia óptica

Técnica presente na Farmacopeia Brasileira 6^o Edição. A planta em investigação tem suas estruturas histológicas analisadas e comparadas com um material de referência (uma planta autenticada por um botânico), através do microscópio óptico. Trata-se de uma técnica capaz de detectar adulterantes, seja outras plantas ou matéria estranha como insetos e fragmentos de solo. A análise pode ser combinada com reações histoquímicas, que revelam a presença de determinadas substâncias. Um pó altamente cominuído e a ausência de plantas autenticadas para comparação dificultam a análise e são as principais desvantagens da técnica⁸⁸. As monografias farmacopeicas trazem características da anatomia microscópica da espécie analisada, inclusive com ilustrações, que podem ser verificadas por um profissional treinado.

Reações de identificação de metabólitos secundários (Fitoquímicos)

Esse método visa caracterizar a presença de grupos de metabólitos secundários, como alcaloides, flavonoides e demais classes. Baseiam-se em “reações químicas que resultam no aparecimento de cor e/ou precipitação nas amostras investigadas”⁸⁹. Essas reações são inespecíficas, podendo fornecer falsos resultados, o que constitui sua principal desvantagem⁸⁹. É muito utilizada na caracterização

qualitativa dos componentes da droga vegetal, indicando se estão presentes ou não. Dessa forma, esta técnica não é utilizada de maneira isolada, para identificar adulterantes devido ao seu baixo poder de distinção.

b) Métodos instrumentais

Luminescência Tardia

A Luminescência tardia (*Delayed Luminescence*) consiste em excitar o material analisado com uma fonte de luz. Algumas moléculas presentes no material, absorvem essa energia na forma de luz, indo para estados excitados e após um certo tempo voltam ao estado fundamental, emitindo um fóton⁹⁰. A principal diferença desta técnica para a fluorescência é o tempo que leva para que a espécie excitada retorne ao estado fundamental. Na fluorescência, esse tempo varia de nanossegundos a picossegundos, enquanto que na Luminescência tardia (Fosforescência), esse tempo está na ordem de milissegundos. Entretanto, alguns fatores podem modificar a composição química da planta e, por conseguinte, o padrão da curva de decaimento, como por exemplo a forma de processamento da droga vegetal (in natura, pós decocção, infusão)⁹¹. Ao analisar a curva de decaimento da droga vegetal genuína versus a do produto em investigação, esta técnica parece conseguir distinguir uma droga vegetal autêntica de uma adulterada⁹².

Cromatografia em Camada Delgada.

Técnica de cromatografia planar, que permite uma análise pelo fator de retenção da amostra (R_f), sendo que esta pode ser revelada através de uma reação fitoquímica⁸⁹. Entretanto, analisar apenas o fator de retenção não é uma evidência forte, visto que diferentes substâncias podem apresentar o mesmo fator de retenção. Dessa forma, esta técnica pode ser utilizada para análises preliminares, comparando o produto investigado com padrões de compostos sintéticos, ou com o extrato da droga vegetal.

Cromatografia de Coluna e Espectrometria de Massas

As técnicas cromatográficas de coluna apresentam grande relevância na análise de produtos fitoterápicos, pois são uma matriz complexa, composta de diversas moléculas sendo difícil a análise em conjunto. Segundo Collins⁹³, “a cromatografia é um método físico químico de separação de componentes de uma

mistura realizada através da distribuição destes componentes entre duas fases, que estão em contato íntimo”

A Classificação mais comum das técnicas é pela fase móvel empregada, podendo ser Cromatografia Líquida (CL) e Cromatografia Gasosa (CG). Dentre as técnicas de cromatografia líquida destacam-se a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e a Cromatografia de Ultra Eficiência (CLUE)⁹⁴.

As técnicas cromatográficas podem ser acopladas com outras técnicas, o que pode gerar um resultado mais robusto do que o de uma técnica separada, pois são observados aspectos diferentes do mesmo problema⁹⁵. É o caso da CLAE acoplado à espectrometria de massas, chamado de CLAE-EM⁹⁵. Segundo a IUPAC, a espectrometria de massas pode ser definida como “o estudo da matéria pela formação de íons em fase gasosa e posteriormente caracterizados por um Espectrômetro de Massas de acordo com sua massa, carga, estrutura ou propriedades físico-químicas”⁹⁶.

Dentre os componentes do espectrômetro, está o analisador de massa, que de acordo separam íons conforme sua relação massa carga⁹⁷. Os tipos de analisadores encontrados nos artigos foram do tipo Quadrupolo e Tempo de Voo (*Time of flight-TOF*). Ao acoplar essas técnicas, é possível separar os componentes de matrizes complexas, como a de fitoterápicos e os analisar separadamente⁹⁷. Também é possível distinguir possíveis moléculas adulterantes cujas estruturas químicas sejam semelhantes.

Crighon *et al*⁹⁸, utilizou a Direct Sample Analysis (DSA-TOF) para tentar identificar possíveis adulterantes em fitoterápicos sem a separação cromatográfica. Após a extração das amostras em solvente apropriado, estas foram injetadas no equipamento e analisadas, comparando com as demais injeções de padrões. Foi destacado que é necessária pouca preparação da amostra nesta técnica, consequentemente sendo uma análise rápida. Entretanto, pelo fato da amostra não ter sido separada via cromatografia, o nível de confiança da identificação dos compostos é reduzido. O estudo sugere que ela pode ser utilizada para triagem analítica dos compostos presentes na amostra.

Espectroscopia

Infravermelho

Nesta técnica a amostra é irradiada por uma fonte de luz na região do infravermelho, algumas moléculas ativas no infravermelho presentes absorvem essa energia e ocorrem vibrações e rotações entre os átomos dessas moléculas. Gera-se um espectro do número de onda (em cm^{-1}) versus a transmitância (também pode ser gerado com a absorbância). Existe uma classificação das regiões de acordo com a faixa de número de onda excitado, sendo que as de maior interesse são o Infravermelho próximo (Near Infrared-NIR) que compreende entre 12.000 a 4000 cm^{-1} e de 4000 a 200 cm^{-1} no Infravermelho Médio (Mid Infrared – MIR)⁹⁹.

Essa técnica não é destrutiva, ou seja, a mesma amostra pode ser analisada posteriormente por diferentes técnicas facilitando a sua elucidação. A análise é feita produzindo espectros de padrões de adulterantes sintéticos e os comparando ao espectro da amostra vegetal, ou produto vegetal suspeito. A região compreendida entre 1200 a 700 cm^{-1} é denominada de “fingerprint”, pois o padrão de vibrações é muito complexo e pequenas diferenças na molécula geram mudanças significativas nos picos situados nessa região. A análise tem de ser feita do espectro como um todo e não apenas em regiões isoladas, pois é relativamente comum haver sobreposição de bandas⁹⁹. Rooney et al¹⁰⁰ compararam a MIR e NIR, na identificação e quantificação de adulterantes em fitoterápicos utilizados para perda de peso e laxativos. Alguns adulterantes sintéticos foram postulados com base na ação esperada. Com o conhecimento das prováveis moléculas, elencaram as principais bandas correspondentes às vibrações dos grupamentos das moléculas e as compararam para cada técnica. Como resultado, a NIR foi capaz de identificar um fitoterápico adulterado de um genuíno, mas houve baixa seletividade na identificação de qual adulterante se tratava. Já a MIR conseguiu identificar os adulterantes, diferenciar e os quantificar. Dessa forma, abstrai-se do estudo, de que a técnica mais adequada no Infravermelho varia de acordo com as características de vibração do adulterante sintético.

A Espectroscopia Raman é complementar à de Infravermelho (NIR, MIR), pois nem toda molécula ativa no Infravermelho é ativa na espectroscopia Raman. A atividade se baseia na polarizabilidade da nuvem eletrônica dos átomos da molécula¹⁰¹. O espalhamento Raman de baixa intensidade, o que limita muitas vezes a análise da amostra, assim como amostras que pode fluorescer, que saturam o

detector impedindo a obtenção de um espectro. Pelo fato da água ser um fraco espalhador Raman, isto possibilita a análise de amostras líquidas, o que não é possível no infravermelho sem a presença de janelas de KBr ou NaBr¹⁰².

Os espectros Raman tendem a apresentar bandas mais bem definidas, quando comparados com as demais técnicas no infravermelho. Isto facilita a identificação dos compostos adulterantes, principalmente quando há uma biblioteca espectral para comparação. Também é possível fazer uma análise de amostras bruta, como por exemplo drogas vegetais¹⁰³. Entretanto pode haver destruição da amostra, quando a potência do laser incidente é alta, ou dependendo do comprimento de onda selecionado, em que a amostra fluoresce¹⁰⁰.

Ressonância Magnética Nuclear

A espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é uma das técnicas mais sofisticadas e úteis para elucidar a estrutura química de moléculas. Os espectros mais utilizados são de H^1 e C^{13} . Espectros de extratos brutos de vegetais podem prover informações sobre a sua composição, entretanto, em matrizes mais complexas pode haver sobreposição de picos, gerando a necessidade de se utilizar técnicas de RMN 2D¹⁰⁴.

Um estudo conduzido por Silva et al⁶⁹, analisou o produto a que este trabalho se refere, utilizando RMN, após a separação por CLAE sendo que cada pico foi analisado por RMN H^1 . Também foi aplicada a técnica denominada DOSY que se baseia nos métodos de “ecos de spin com gradientes de campo magnético pulsado” e é utilizada para identificar diversos componentes em uma mistura¹⁰⁶. A partir da utilização da DOSY e do RMN 1D, foram identificados 4 adulterantes sintéticos do produto, sendo estes confirmados por espectrometria de massas. Martino e Marino¹⁰⁷ fizeram um comparativo de casos em que a RMN foi utilizada na discriminação de adulterantes em medicamentos e suplementos alimentares. Em sua revisão, foi destacado que embora a técnica demande o mínimo de preparação da amostra e apresente alta reprodutibilidade, dentre outras vantagens, a baixa sensibilidade, o alto custo associado ao equipamento e a exigência de um profissional altamente capacitado para operação fazem com que a técnica não seja utilizada de forma recorrente para identificação de produtos adulterados.

c) Métodos Moleculares

DNA Barcoding (Código de Barras de DNA)

É utilizada para identificar segmentos curtos e padronizados do genoma de determinada espécie, sendo cunhado o nome “DNA Barcode”¹⁰⁸. Em plantas, são utilizados os genomas de DNA nuclear e/ou DNA de cloroplastos. Diversos institutos no mundo, compartilham um banco de dados, de espécies autenticadas, permitindo a comparação e identificação da espécie quando se tem recursos financeiros limitados¹¹⁰. Caso o material analisado tenha sido adulterado com compostos sintéticos e sem a presença de DNA, essas técnicas moleculares não conseguem fazer a identificação. A técnica apresenta utilidade para identificar espécies vegetais que foram inseridas (adulterantes), no produto vegetal ou até mesmo contaminantes (por exemplo, grãos de pólen)^{109,110}.

High Resolution Melting (HRM)

A HRM faz a análise do comportamento de dissociação do DNA. A sequência do DNA de interesse é amplificado via PCR, com adição de um corante que se intercala ao DNA (Fluorófilo). Quando isso acontece, o conjunto molécula-DNA apresenta fluorescência e ao se dissociar da fita de DNA, a fluorescência diminui. O material amplificado é aquecido, na faixa entre 50°C a 95°C. Gera-se um gráfico de Intensidade de Fluorescência versus Temperatura, chamado de curva de *melting*¹¹¹. A análise é feita através da comparação do padrão entre as curvas da espécie autenticada e do produto suspeito de conter adulterações¹¹². Sua análise é rápida, pois pode ser feita logo após a amplificação. Entretanto, amostras com DNA parcialmente degradado e fragmentos de DNA maiores, decrescem sua sensibilidade, dificultando a identificação da espécie e consequentemente do adulterante¹¹².

5.11 Perspectivas

Com a pandemia do SARS-Cov-2 ocorrida em 2020, o mundo teve de se adaptar ao isolamento social e boa parte do comércio foi fechado visando a diminuição do contágio. Esse acontecimento mostrou a importância do comércio eletrônico, que aumentou muito a acessibilidade das pessoas para adquirir produtos, sejam eles alimentos, medicamentos e outros itens¹¹³. Entretanto, de forma concomitante o risco de adquirir produtos falsificados ou de qualidade inferior também aumentou, visto que nem todos os sítios de compra online seguem os requisitos necessários para venda de medicamentos.

Os Market Places aparentam ser mais práticos e vantajosos quando comparados à sites de farmácias e drogarias, pois estes tem uma alta quantidade de legislações a cumprir, visando que o medicamento adquirido pelo consumidor final esteja conforme a qualidade esperada para o produto. Por exemplo, em sites de farmácias e drogarias, não é permitida a divulgação de imagem de medicamentos que necessitem de prescrição médica⁴⁶. Existem outras restrições, como a não comercialização de medicamentos controlados de forma eletrônica⁴⁶, pois nesta modalidade não há como o Farmacêutico avaliar a prescrição e realizar a devida dispensação.

A aquisição de medicamentos online deve ser feita com cuidado, pois a população em geral não tem o conhecimento necessário para diferenciar um produto genuíno de um falsificado ou adulterado. Associado a isso, existe a crença e divulgação errônea de que produtos naturais não tem contraindicações e não apresentam riscos por serem “naturais”^{74,75}. Como todo produto destinado à saúde, cabe avaliar o risco e benefício de sua utilização na terapia.

Os grandes *Market Places*, como Mercado Livre não podem comercializar medicamentos, devido ao não cumprimento da RDC 44/2009. Algumas alternativas para coibir essa prática são:

- Análise individual de produtos que apresentem categorias semelhantes às de medicamentos, tais como alimentos e suplementos alimentares, para garantir de que não se trata de um medicamento.
- Exigir que seja informado o número de registro na Anvisa, para alimentos e suplementos alimentares ao inserir um anúncio na plataforma.

A Anvisa já publicou alguns alertas sobre medicamentos falsificados e guias de identificação de produtos irregulares, mas voltados para o público farmacêutico. Poderiam ser elaboradas cartilhas para alertar a população em geral, contendo os principais pontos para serem observados quando adquirir medicamentos pela internet e demais produtos para saúde.

6 CONCLUSÃO

Com base nas terminologias utilizadas para se referir à medicamentos que não cumprem as legislações vigentes, definidas pelas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa, o produto “Saúde Total” exposto pelo presente trabalho pode ser considerado adulterado. Visto que não há uma marca comercial sendo infringida (contrafacção) e não há um medicamento em específico sendo imitado (falsificação).

O produto analisado provavelmente é fabricado por diversas fontes, devido às diferenças observadas pela análise dos anúncios, rótulos e indicações e pela literatura acerca do produto. Os testes farmacopeicos realizados indicaram que o produto não está conforme os critérios mínimos de qualidade que um medicamento fitoterápico deve cumprir. A aquisição de medicamentos fitoterápicos e demais produtos para saúde através de sites de vendas (Market Places) apresenta algumas vantagens, como a entrega em domicílio. Entretanto, esta prática requer cautela, pois os sites em que os produtos são anunciados não apresentam características para comercialização de medicamentos.

Existem diversas técnicas analíticas possíveis de detectar falsificações e adulterações. Sua aplicabilidade depende muito do produto analisado e sua respectiva composição. Ao considerar produtos fitoterápicos adulterados com compostos sintéticos, as técnicas de Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas parecem adequadas para a separação e posterior análise, além da utilização da Espectroscopia no Infravermelho e Raman, para caracterização do adulterante sintético. Por outro lado, as técnicas moleculares de DNA Barcoding e High Resolution Melting são melhor empregadas quando o adulterante é um outro vegetal.

O Farmacêutico tem papel fundamental na educação da população em relação aos pontos que devem ser verificados quando se adquire medicamentos, pois ele necessita entender e aplicar as complexas legislações estabelecidas. A internet ampliou muito a facilidade de se comercializar qualquer tipo de item, inclusive medicamentos, entretanto a fiscalização não consegue acompanhar essa rapidez. Dessa forma, necessitamos que a população seja educada para analisar minimamente os produtos que adquire online e se ela suspeitar de uma falsificação, informará o Farmacêutico para que este tome as medidas cabíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 BERNARDES L.S.C et al. Produtos naturais e o desenvolvimento de fármacos. *In*: SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira et al. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Artmed Editora, 2016. cap 9, p107-128.
- 2 RIVERA, S.M, GILMAN, A.G. Drug Invention and the Pharmaceutical Industry *In*: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13 ed. New York: McGraw Hill. Cap 1, p3-5.
- 3 ALBUQUERQUE, CRISTINA NORTHFLEET DE. Ácido Acetilsalicílico. *In*: ALBUQUERQUE, CRISTINA NORTHFLEET DE. Da Molécula ao Medicamento. São Paulo: edusp. Cap 2, p50- 53
- 4 ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada Nº 26, de 13 de maio de 2014.
- 5 ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 4, DE 18 DE JUNHO DE 2014.
- 6 FALSIFICAÇÃO. *In*: Michaelis Online, **Dicionário Brasileiro da Língua Portuguesa**. São Paulo: Melhoramentos, 2015. Disponível em: <https://michaelis.uol.com.br/moderno-portugues/busca/portugues-brasileiro/falsificacao/>. Acesso em: 27/07/2020.
- 7 OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Sistema Mundial de Vigilância e Monitorização da OMS para Produtos Médicos de Qualidade Inferior e Falsificados**. Suíça. Genebra. 2018
- 8 Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. **Combate à Falsificação e Roubo de Medicamentos: Manual de Orientação ao Farmacêutico**. 2012. 12p.
- 9 Organização Pan-Americana da Saúde. **Medicamentos Falsificados. Diretrizes para o desenvolvimento de medidas de combate a medicamentos falsificados**. Brasília. 2005. 65p.
- 10 ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução Nº 5684, de 14 de Dezembro de 2009.
- 11 ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução Nº 2743, de 16 de Junho de 2010.
- 12 BRUNING, Maria Cecília Ribeiro; MOSEGUI, Gabriela Bittencourt Gonzalez; VIANNA, Cid Manso de Melo. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu-Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Ciência & saúde coletiva**, v. 17, p. 2675-2685, 2012.
- 13 SANTOS, Ravelly L. et al. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 13, n. 4, p. 486-491, 2011.

- 14 CFF. Conselho Federal de Farmácia. Anvisa cria guia para prescrição de fitoterápicos. Disponível em:
<https://www.cff.org.br/noticia.php?id=3806#:~:text=Dados%20do%20banco%20IMSH,ealth%20mostram,no%20Di%C3%A1rio%20Oficial%20da%20Uni%C3%A3o>. Acesso em: 10/06/2020.
- 15 CONTENTO. **GUIA DA FARMÁCIA**. ANO XXVI, Nº316, Março de 2019. 13 p.
- 16 ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Memento Fitoterápico Farmacopeia Brasileira. Brasília: 1ªed, p51.
- 17 ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Memento Fitoterápico Farmacopeia Brasileira. Brasília: 1ªed, p104.
- 18 ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Instrução Normativa Nº 02 de 13 de Maio de 2014.
19. ZAHEER-UD-DIN BABAR. **Encyclopedia of Pharmacy Practice and Clinical Pharmacy**. Elsevier Science & Technology, 2019. Volume 2, “Counterfeit Medicines: A Quick Review on Crime Against Humanity”
20. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Estudo Sobre o Impacto Na Saúde Pública Sociedade e Economia dos produtos médicos de qualidade inferior e falsificados**. Disponível em:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331690/9789248513435-por.pdf>
21. BBC. Counterfeit drugs: ‘People are dying every day’. Disponível em:
<https://www.bbc.com/news/business-37470667>. Acesso em: 15/07/2020.
22. EDITORA ABRIL. VEJA 1 de julho de 1998. **Os filhos da farinha**. Disponível em:
<https://www2.senado.leg.br/bdsf/bitstream/handle/id/183656/000540033.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em 17/07/2020.
23. GLOBO.COM. Arquivo G1: Caso da pílula de farinha. Disponível em:
<http://g1.globo.com/Noticias/Brasil/0,,MUL56741-5598,00-ARQUIVO+G+CASO+DA+PILULA+DE+FARINHA.html>. Acesso em: 17/07/2020.
- 24 CONJUR. **STJ mantém indenização de R\$ 70 mil em ação contra a Schering**. Disponível em: https://www.conjur.com.br/2008-dez-16/schering_indenizar_vender_pilula_farinha. Acesso em: 24/07/2020.
- 25 CSILLAG, Claudio. SÃO PAULO Epidemic of counter feit drugs causes concern in Brazil. **The Lancet**, v. 352, n. 9127, p. 553, 1998.
26. ANVISA. **Anvisa alerta para a falsificação de medicamentos**. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/06/anvisa-alerta-para-a-falsificacao-de-medicamentos>. Acesso em: 23/07/2020.
27. AMES, Joseane; SOUZA, Daniele Zago. Falsificación de medicamentos en Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, n. 1, p. 154-159, 2012.
- 28 SREELEKSHMI, M. et al. Drug adulteration: A threat to efficacy of ayurveda medicine. **Journal of Medicinal Plants**, v. 5, n. 4, p. 01-06, 2017.
29. MUKHERJEE, P. K. Quality Evaluation of Herbal Medicines: Challenges and Opportunities. **Quality Control and Evaluation of Herbal Drugs**, p. 53-77, 2019.

30. HELOISA MARIA FERREIRA DURÃES. Crime hediondo: falsificar, corromper, adulterar ou alterar produto destinado a fins terapêuticos ou medicinais Conteúdo Jurídico, Brasília-DF: 24 jul 2020. Disponível em: <https://conteudojuridico.com.br/consulta/Artigos/46913/crime-hediondo-falsificar-corromper-adulterar-ou-alterar-produto-destinado-a-fins-terapeuticos-ou-medicinais>. Acesso em: 24 jul 2020.

31 ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Guia prático para identificação de medicamentos irregulares no mercado. Brasília.DF. p . 2010.

32 MARTINO, R. et al. Counterfeit drugs: analytical techniques for their identification. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 398, n. 1, p. 77-92, 2010.

33. GONZALES, Rafael C.; WOODS, Richard E. **Digital image processing**. 2002. Capítulo 1.p2.

34 ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira, volume 1. 6ª Ed. Brasília,2019. p60-62.

35 EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Falsified medicines: overview. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/falsified-medicines-overview>

36 THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION. **DIRECTIVE 2011/62/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL OF 8 JUNE 2011**.p.77-78.

37 FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.FDA. **Counterfeit Medicine**. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/buying-using-medicine-safely/counterfeit-medicine#:~:text=Counterfeit%20drugs%20are%20illegal%20and,from%20the%20threat%20of%20counterfeits>.

38 FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.FDA. **CFR – Code of Federal Regulations Title 21(21CFR225.1)**. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=225.1>. Acesso em: 16/07/2020.

39 ANVISA. **RESOLUÇÃO 00129 DE 14 DE JANEIRO DE 2013**. Disponível em:<http://antigo.anvisa.gov.br/produtos-irregulares#/visualizar-produto-irregular/18346>. Acesso em: 21/10/2020.

40 ANVISA. **ANVISA SUSPENDE PRODUTOS IRREGULARES**. Disponível em:http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=246776&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=anvisa-suspende-produtos-irregulares&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dharp%26_3_

cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true. Acesso em: 21/10/2020.

41 ANVISA. **RELATÓRIO DA OUVIDORIA DE 2009**. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=128561&_101_type=document&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dharp%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958. Acesso em: 21/10/2020.

42 ANVISA. Lista_Propagandas_Suspensas_2011_2001 (Versão 1.0) Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=285078&_101_type=document&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dharp%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958. Acesso em: 22/10/2020.

43 ANVISA. **AGÊNCIA SUSPENDE PROPAGANDA IRREGULAR DE MEDICAMENTO**. 17/06/2010. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=246224&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=agencia-suspende-propaganda-irregular-de-medicamento&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dharp%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true. Acesso em: 22/10/2020.

44 ANVISA. **PRODUTO PROIBIDO É SUSPEITO DE CAUSAR DANOS À SAÚDE**. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=246224&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=agencia-suspende-propaganda-irregular-de-medicamento&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dharp%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true

01_assetEntryId=2664780&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=produto-proibido-e-suspeito-de-causar-danos-a-saude&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dharp%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true. Acesso em: 22/10/2020.

45 ABCOM. **Crescimento do e-commerce no Brasil**. Disponível em: <https://abcomm.org/noticias/crescimento-do-e-commerce-no-brasil/>. Acesso em: 28/06/2020.

46 ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada Nº 44, de 17 de agosto de 2009.

47 ANVISA. Anvisa e MercadoLivre renovam parceria. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/anvisa-e-mercadolive-renovam-parceria>. Acesso em: 27/11/2020.

48 ANVISA. RESOLUÇÃO-RE Nº 3211, DE 12 DE NOVEMBRO DE 2019. *apud* PFARMA. Anvisa proíbe venda de medicamento no Mercado Livre. Disponível em: <https://pfarma.com.br/noticia-setor-farmaceutico/legislacao-farmaceutica/4772-anvisa-proibe-venda-de-medicamentos-no-mercado-livre.html#:~:text=A%20Anvisa%20publicou%20a%20Resolu%C3%A7%C3%A3o,e%20em%20outros%20Market%20Places>. Acesso em: 26/06/2020.

49 MERCADO LIVRE. **Saude Total Original 10 Potes Pó Branco Capsulas Incolor**. Disponível em: https://produto.mercadolivre.com.br/MLB-1702687907-saude-total-original-10-potes-po-branco-capsulas-incolor-_JM#position=52&type=item&tracking_id=5ad7cd9e-feda-4010-86d3-a6e5d3548fad. Acesso em: 19 out. 2020.

50 MERCADO LIVRE. **Saúde Total 6 Unid + Frete Grátis**. Disponível em: https://produto.mercadolivre.com.br/MLB-1499251980-saude-total-6-unid-frete-gratis-_JM?quantity=1&variation=54112642295#position=15&type=item&tracking_id=e7c0afca-fe2c-4eb2-bdc8-3082c2495ead. Acesso em: 19 out. 2020.

51 MERCADOLIVRE. **Kit 12 Frascos Harpagophytum Procumbens (Garra Do Diabo)**. Disponível em: https://produto.mercadolivre.com.br/MLB-1484667060-kit-12-frascos-harpagophytum-procumbens-garra-do-diabo-_JM#searchVariation=64022511890&position=15&type=item&tracking_id=360bd8c4-df82-438f-a3d6-d22f415fbcab. Acesso em: 19 out. 2020.

52 MERCADOLIVRE. **Saude Total Original Kitc/10+1 De Brinde Pó Branco**. Disponível em: <https://produto.mercadolivre.com.br/MLB-1656311627-saude-total-original-kitc101-de-brinde-po-branco->

_JM#searchVariation=63993751984&position=24&type=item&tracking_id=9bd14ddc-d0e3-450c-9220-9947e483c421. Acesso em: 19 out. 2020.

53 MERCADOLIVRE. **Saúde Total Harp 100mg 30 Potes Atacado**. Disponível em: [https://produto.mercadolivre.com.br/MLB-1722815155-saude-total-harp-100mg-30-potes-atacado-](https://produto.mercadolivre.com.br/MLB-1722815155-saude-total-harp-100mg-30-potes-atacado-_JM#searchVariation=68730873077&position=6&type=item&tracking_id=9bd14ddc-d0e3-450c-9220-9947e483c421)

_JM#searchVariation=68730873077&position=6&type=item&tracking_id=9bd14ddc-d0e3-450c-9220-9947e483c421. Acesso em: 19 out. 2020.

54 MERCADOLIVRE. **Kit 12 Frascos Saude Total Harp 15 Caps 100mg**. Disponível em: [https://produto.mercadolivre.com.br/MLB-1701952999-kit-12-frascos-saude-total-harp-15-caps-100mg-](https://produto.mercadolivre.com.br/MLB-1701952999-kit-12-frascos-saude-total-harp-15-caps-100mg-_JM#searchVariation=67326815370&position=14&type=item&tracking_id=01f23c11-559b-48cd-96bc-6eb56c4b8fda)

_JM#searchVariation=67326815370&position=14&type=item&tracking_id=01f23c11-559b-48cd-96bc-6eb56c4b8fda. Acesso em: 19 out. 2020.

55 ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada Nº 43, de 26 de Julho de 2018.

56 HARP OFICIAL. **Harp Oficial**. Disponível em: <https://www.harpoficial.com.br/>. Acesso em: 5 out. 2020.

57 HARP SAÚDE. **Harp Saúde**. Disponível em: <https://www.harpsaude.com.br/>. Acesso em: 5 out. 2020.

58 SAÚDE TOTAL ORIGINAL. **Saúde Total Original**. Disponível em: <https://www.saudetotaloriginal.com.br/default1.asp>. Acesso em: 5 out. 2020.

59 SAÚDE TOTAL HARP 100. **Saúde Total Harp 100**. Disponível em: <https://saudetotalharp100.com.br/>. Acesso em: 5 out. 2020

60 G1. **25 mil comprimidos de medicamento clandestino são apreendidos no TO**. Disponível em: <http://g1.globo.com/to/tocantins/noticia/2013/10/25-mil-comprimidos-de-analgico-clandestino-sao-apreendidos-no.html>. Acesso em: 20 out. 2020

61 LIMA, Marconny Batista et al. Illegal market of products for treatment of chronic pain: a case study. **Boletim Informativo Geum**, v. 5, n. 1, p. 44, 2014

62 ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada Nº 71, de 22 de dezembro de 2009.

63 HARP OFICIAL. **Saúde Total Harp 100 mg – Combo com 12 potes**. Disponível em: <https://www.harpoficial.com.br/saude-total-harp-100-mg-combo-com-12-potes> Acesso em: 5 out. 2020

64 HARP SAÚDE. **SAÚDE TOTAL HARP 100 MG**. Disponível em: <https://www.harpsaude.com.br/produtos/saude-total-harp-100-mg/>. Acesso em: 5 out. 2020.

65 SAÚDE TOTAL ORIGINAL. **Saúde Total Original**. Disponível em: <https://www.saudetotaloriginal.com.br/detalhes.asp?id=2&produto=1>. Acesso em: 5 out. 2020.

66 SAÚDE TOTAL HARP 100. **Saúde Total Harp 100**. Disponível em: <https://saudetotalharp100.com.br/produtos/17-saude-total-harp-100.html>. Acesso em: 5 out. 2020

67 Soares C.M.M.; Sá, K.M. Bandeira, M.A.M. **Avaliação da Qualidade de Fitoterápico indicado em Internet**. In: XXI Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. 2012.

68 MIRANDA, Rayza Martins, Siqueira, João Máximo de, Carollo, Carlos Alexandre. **PIROXICAM EM UM PRODUTO FITOTERÁPICO COMERCIALMENTE DISPONÍVEL NO BRASIL**. In: 64ª Reunião Anual da SBPC.2012. Disponível em: <http://www.sbpcnet.org.br/livro/64ra/resumos/resumos/7002.htm>. Acesso em: 20/03/2020.

69 SILVA, Lorena MA et al. Use of diffusion-ordered NMR spectroscopy and HPLC–UV–SPE–NMR to identify undeclared synthetic drugs in medicines illegally sold as phytotherapies. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 51, n. 9, p. 541-548, 2013.

70 BOLETIM INFORMATIVO GEUM. Comércio ilegal de produtos para tratamento da dor crônica: estudo de caso. Vol 5, n.1, p. 44-43.2014.

71 MENDONÇA, THAYS SANTOS et al. Synthetic product illegally sold in Brazil as a medicinal herbal product: Chemical analysis and the patient's medication experience. **Int J Pharm Pharm Sci**, v. 8, p. 134-7, 2016.

72 TJ-SP 00108025420138260664 SP 0010802-54.2013.8.26.0664, Relator: Marco Antonio Marques da Silva, Data de Julgamento: 26/04/2018, 6ª Câmara de Direito Criminal, Data de Publicação: 03/05/2018. Disponível em: <https://tj-sp.jusbrasil.com.br/jurisprudencia/574586998/108025420138260664-sp-0010802-5420138260664/inteiro-teor-574587017>. Acesso em 28/10/2020.

73 ANVISA. **Suplementos alimentares**. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/suplementos-alimentares>. Acesso em: 20/09/2020.

74 JUNIOR, Valdir F. Veiga; PINTO, Angelo C.; MACIEL, Maria Aparecida M. Plantas medicinais: cura segura. **Química nova**, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2005.

75 LANINI, Juliana et al. O que vêm da terra não faz mal”: relatos de problemas relacionados ao uso de plantas medicinais por raizeiros de Diadema/SP. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 1, p. 121-129, 2009.

76 G1. **Anvisa suspende fitoterápicos que prometem curar câncer**. Disponível em: <http://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/2010/06/anvisa-suspende-fitoterapicos-que-prometem-curar-cancer.html>. Acesso em: 20 out. 2020

77 GLOBOPLAY. Produto vendido como natural tem substâncias que podem fazer mal. Disponível em: <https://globoplay.globo.com/v/3901060/>. Acesso em: 20 out. 2020

78 G1. **Suspeitos de vender medicamentos prejudiciais à saúde são presos no Rio.** Disponível em: <https://g1.globo.com/rj/rio-de-janeiro/noticia/2020/01/09/suspeitos-de-vender-medicamentos-prejudiciais-a-saude-sao-presos-no-rio.ghml>. Acesso em: 20 out. 2020

79 ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira, volume 2. 6ª Ed. Brasília, 2019.p263.

80. UNITED STATES PHARMACOPEIA 43 – NATIONAL FORMULARY 38 – SECOND SUPPLEMENT. Cat's Claw. Disponível em: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-9D17FACE-87E3-476C-BA1F-FCDE13BCAF23_1_en-US. Acesso em: 08/12/2020.

81. GUIA DA FARMÁCIA. Setembro/2016. Ed 286.p 62-63. Disponível em: https://issuu.com/guiadafarmacia/docs/guia_286. Acesso em: 27/07/2020.

82 HURTADO, Renato Lopes; LASMAR, Marcelo Carvalho. Medicamentos falsificados e contrabandeados no Brasil: panorama geral e perspectivas de combate ao seu consumo. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, p. 891-895, 2014

83 DÉGARDIN, Klara; ROGGO, Yves; MARGOT, Pierre. Understanding and fighting the medicine counterfeit market. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 87, p. 167-175, 2014.

84 AHMED, Salman; HASAN, Muhammad Mohtasheemul. Crude drug adulteration: a concise review. **World J Pharm Pharm Sci**, v. 4, n. 10, p. 274-283, 2015.

85 SHAW, Debbie et al. Pharmacovigilance of herbal medicine. **Journal of ethnopharmacology**, v. 140, n. 3, p. 513-518, 2012.

86 GOBBO-NETO, Leonardo; LOPES, Norberto P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química nova**, v. 30, n. 2, p. 374-381, 2007.

87 KLEIN, Traudi et al. Fitoterápicos: um mercado promissor. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 3, 2009.

88 ICHIM, Mihael Cristin; HÄSER, Annette; NICK, Peter. Microscopic Authentication of Commercial Herbal Products in the Globalized Market: Potential and Limitations. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 876, 2020

89 REGINATTO, Flávio H. Introdução à análise fitoquímica *in*:SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira et al. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Artmed Editora, 2016.cap7,p69-81.

90 SOTOMAYOR, Maria DPT et al. Aplicação e avanços da espectroscopia de luminescência em análises farmacêuticas. **Química Nova**, v. 31, n. 7, p. 1755-1774, 2008.

91 SUN, Mengmeng et al. Delayed luminescence: an experimental protocol for Chinese herbal medicines. **Luminescence**, v. 31, n. 6, p. 1220-1228, 2016.

- 92 SUN, Mengmeng et al. Application of delayed luminescence measurements for the identification of herbal materials: a step toward rapid quality control. **Chinese medicine**, v. 14, n. 1, p. 1-13, 2019.
- 93 COLLINS, Carol H.; BRAGA, Gilberto Leite. Introdução a métodos cromatográficos. In: **Introdução a métodos cromatográficos**. 1988.cap1,p2-17.
- 94 SKOOG, Douglas A. et al. Introdução às Separações Cromatográficas. In: SKOOG, Douglas A. et al. **Princípios de análise instrumental**. 2002.cap 26, p598-617.
- 95 GONÇALVES, Carolina Passarelli; MARCUCCI, Maria Cristina; STORION, Ana Carolina. Técnicas Analíticas Hifenadas na Identificação de Marcadores Químicos e Adulterações em Produtos Naturais. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 4, 2020.
- 96 IUPAC GOLD BOOK *apud* IGLESIAS, Amadeu Hoshi. Introdução ao Acoplamento Cromatografia Líquida–Espectrometria de Massas. 2016.
- 97 LANÇAS, Fernando M. et al. A Cromatografia Líquida Moderna e a Espectrometria de Massas: finalmente “compatíveis”. **Scientia chromatographica**, v. 1, n. 2, p. 35-61, 2009.
- 98 CRIGHTON, Elly et al. Exploring the application of the DSA-TOF, a direct, high-resolution time-of-flight mass spectrometry technique for the screening of potential adulterated and contaminated herbal medicines. **Journal of The American Society for Mass Spectrometry**, v. 30, n. 9, p. 1713-1719, 2019.
- 99 SKOOG, Douglas A. et al. Introdução à Espectrometria no Infravermelho. In: SKOOG, Douglas A. et al. **Princípios de análise instrumental**. 2002. cap 16, p343-384.
- 100 ROONEY, Jeremy S. et al. Evaluation of vibrational spectroscopic methods to identify and quantify multiple adulterants in herbal medicines. **Talanta**, v. 138, p. 77-85, 2015.
- 101 MCCREERY, Richard L. **Raman spectroscopy for chemical analysis**. John Wiley & Sons, 2005. p 2 -14
- 102 FARIA, DLA de; SANTOS, L. G. C.; GONÇALVES, N. S. Uma demonstração sobre o espalhamento inelástico de luz: repetindo o experimento de Raman. **Quim. Nova**, p. 319-323, 1997.
- 103 CHEN, Dan-Dan et al. Raman spectroscopy in quality control of Chinese herbal medicine. **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 80, n. 5, p. 288-296, 2017.
- 104 FALKENBERG, Miriam de Barcellos; SANTOS, Rosana Isabel dos; SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira. INTRODUÇÃO À ANÁLISE FITOQUÍMICA. IN: SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. UFRGS; Florianópolis: UFSC, 2001. Cap 10,p229-245.
- 105 KUCHARSKA-AMBROŻEJ, Kamila; KARPINSKA, Joanna. The application of spectroscopic techniques in combination with chemometrics for detection adulteration of some herbs and spices. **Microchemical Journal**, v. 153, p. 104278, 2020.

- 106 SOUZA, Alexandre Araújo de; LAVERDE JR, Antonio. Aplicação da espectroscopia de ressonância magnética nuclear para estudos de difusão molecular em líquidos: a técnica DOSY. **Química nova**, v. 25, n. 6A, p. 1022-1026, 2002.
- 107 MALET-MARTINO, Myriam; MARTINO, Robert. Analysis of Counterfeit Medicines and Adulterated Dietary Supplements by NMR. **NMR in Pharmaceutical Science**, p. 397, 2015.
- 108 HEBERT, Paul DN et al. Biological identifications through DNA barcodes.2003. *apud* ICHIM, Mihael Cristin. The DNA-based authentication of commercial herbal products reveals their globally widespread adulteration. **Frontiers in pharmacology**, v. 10, p. 1227, 2019.
- 109 ICHIM, Mihael Cristin. The DNA-based authentication of commercial herbal products reveals their globally widespread adulteration. **Frontiers in pharmacology**, v. 10, p. 1227, 2019.
- 110 MOHAMMED ABUBAKAR, Bashir et al. DNA barcoding and chromatography fingerprints for the authentication of botanicals in herbal medicinal products. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, 2017.
- 111 TOMAZ, Paulo Roberto Xavier; DOS SANTOS, Juliana da Rocha; DE LIMA SANTOS, Paulo Caleb Júnior. Aspectos da aplicabilidade da análise da curva de melting. **RBAC**, v. 48, n. 1, p. 19-23, 2016.
- 112 SUN, Wei et al. The potential power of Bar-HRM technology in herbal medicine identification. **Frontiers in Plant Science**, v. 7, p. 367, 2016.
- 113 E-COMMERCE BRASIL. **Comércio eletrônico: antes e depois da pandemia do coronavírus.** Disponível em: <https://www.ecommercebrasil.com.br/artigos/comercio-eletronico-antes-e-depois-da-pandemia-do-coronavirus/>. Acesso em: 01 dez. 2020
-